

Travail du Laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée
de la Faculté de Médecine de Paris (Professeur Henri BÉNARD)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N° 223

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henri MAGALLON-GRAINEAU

Née le 17 décembre 1911, à Fort-de-France (Martinique)
Ancienne externe des Hôpitaux de Paris
Diplômée de l'Institut de Médecine coloniale

Recherches
sur les Troubles respiratoires
de
l'Intoxication cyanhydrique

Président : HENRI BÉNARD, Professeur

LANE LIBRARY

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1941

Travail du Laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée
de la Faculté de Médecine de Paris (Professeur Henri BÉNARD)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henrie MAGALLON-GRAINEAU

Née le 17 décembre 1911, à Fort-de-France (Martinique)

Ancienne externe des Hôpitaux de Paris

Diplômée de l'Institut de Médecine coloniale

Recherches
sur les Troubles respiratoires
de
l'Intoxication cyanhydrique

Président : HENRI BÉNARD, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RAGINE, 15

1941

LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	Mm.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY.
	RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBoullet.
	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	N...
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique d'accouchements	LÉVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBRÉDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	HARVIER.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	N...
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIER.
Clinique de la tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance médico-sociale	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin) Hydrologie.
 BONNET..... Bactériologie.
 BOULANGER.. Chimie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROUET..... Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CACHERA..... Pathologie médicale.
 CORDIER..... Anatomie.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H).. Physique.
 DESOILLE..... Médecine légale.
 DIGONNET... Obstétrique.
 DOGNON..... Physique.
 FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARBParasitologie.
 GARCIN.....Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN.... Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON.... Hygiène.
 LACOMME.... Obstétrique.
 LANTUÉJOL. Obstétrique.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOUQUIN.... Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHEL..... Physiologie.
 SÉNÈQUE.... Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU..... Obstétrique.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIÈVRE.. Médecine légale.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ.....		BROCQ.....	
CATHALA		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER...	
CHEVALLIER....		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET	
LAROCHE (G.) ...		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY	
SÉZARY			

MM.	
ECALLE.....	} Clinique obstétricale.
METZGER.....	
PORTES.....	
VIGNES.....	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MANDOUE

A MES SOEURS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI BÉNARD

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine

A MES MAÎTRES A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR B. CUNÉO

MONSIEUR LE DOCTEUR L. RAMOND

MONSIEUR LE DOCTEUR A. MARTIN

MONSIEUR LE DOCTEUR H. GRENET

MONSIEUR LE DOCTEUR R. TOUPET

MONSIEUR LE DOCTEUR N. PÉRON

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BÉNARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LEREBoullet

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. LELONG

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. COUVELAIRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. LACOMME

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOCQUOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. BRUMPT

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. TANON

MADemoiselle LE DOCTEUR MARGUERITE TISSIER,
Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine.

A MES MAÎTRES DE L'HÔPITAL DE NEUILLY

MONSIEUR LE DOCTEUR A. CAYLA

Médecin de l'Hôpital de Neuilly et du Perpétuel Secours

MADemoiselle LE DOCTEUR JEANNE DELON

Médecin-Assistant à l'Hôpital Trousseau
et à l'Hôpital de Neuilly

Recherches sur les Troubles respiratoires de l'Intoxication cyanhydrique

Depuis quelques années, l'étude de l'intoxication cyanhydrique est sortie du domaine de la toxicologie pure pour faire une incursion des plus fécondes dans celui de la physiologie et de la physico-chimie.

Elle est venue apporter en effet de précieux éclaircissements sur le processus complexe de la respiration cellulaire.

A la lueur des travaux modernes, l'empoisonnement par les cyanures est apparu comme une asphyxie, mais une asphyxie d'un type très particulier, de siège essentiellement tissulaire et consistant dans l'impossibilité pour les cellules d'utiliser l'oxygène régulièrement amené par le sang circulant.

D'autre part, le mécanisme de la dyspnée cyanhydrique a pu être précisé, mettant en jeu les propriétés réflexogènes de la région sino-carotidienne.

Ce sont ces données nouvelles dont nous nous proposons de donner ici un bref aperçu en y joignant le résultat de quelques recherches que nous avons nous-même poursuivies sur le sujet.

Ces dernières ont été effectuées à la Faculté de Médecine au Laboratoire de Pathologie expérimentale

et comparée sous la direction de notre Maître, M. le Professeur Henri Bénard, auquel nous ne saurions trop exprimer toute notre profonde reconnaissance.

Le choix de ce sujet, tout le mérite de ce travail lui sont dus. Et nous avons su estimer la chance que nous avons eue de pouvoir être guidée par lui au cours de cette année de recherches.

Nous tenons également à remercier celles qui nous ont aidée, à la Faculté, à l'Institut Supérieur de Vaccine ; et tout particulièrement Mademoiselle le Docteur Marguerite Tissier qui nous a toujours prodigué de précieux conseils.

LA DYSPNÉE CYANHYDRIQUE

L'intoxication cyanhydrique évolue dans un cortège de troubles respiratoires et cardiaques qui rappellent par plus d'un point ceux de l'asphyxie commune.

Comme dans cette dernière, une phase d'excitation précède l'apnée, et celle-ci devance nettement l'arrêt du cœur de telle façon que, durant une période de plusieurs minutes, le cœur continue à battre alors que la respiration est suspendue.

L'expérimentation permet de préciser les différentes phases de la dyspnée cyanhydrique.

Voici ce que nous avons vu le plus souvent sur nos tracés.

DOSES FORTES, MORTELLES.

Une vingtaine de secondes après l'injection de la solution cyanurée, l'animal présente presque toujours une accélération et une augmentation d'amplitude de ses mouvements respiratoires. Ces mouvements d'hyperpnée durent de 30 à 40 secondes ; au bout de ce temps, la respiration se ralentit, baisse d'amplitude et, après quelques mouvements respiratoires, s'arrête

en apnée. Cette apnée persiste pendant 2 à 3 minutes ; puis surviennent quelques mouvements respiratoires espacés ou parfois une courte reprise de la respiration avec hyperpnée et tachypnée. Cette dernière ne dure que 10 à 30 secondes pour faire place à une nouvelle apnée entrecoupée quelquefois de mouvements respiratoires convulsifs ou d'ébauches de mouvements respiratoires et qui aboutira finalement à la mort.

Comme dans l'asphyxie banale, les battements cardiaques persistent alors même que les mouvements respiratoires sont suspendus. D'une façon générale, dès le début de l'intoxication cyanhydrique, les battements cardiaques se ralentissent progressivement en même temps que s'accroît l'écart entre la tension maxima et la tension minima. C'est ce qui ressort très nettement de l'examen des tracés qui montrent une accentuation progressive et bientôt considérable des oscillations systo-diastoliques. La tension artérielle moyenne se maintient d'abord à son chiffre initial, puis s'élève lentement pour atteindre son maximum en pleine phase d'apnée 1 minute $1/2$ à 2 minutes après l'injection. L'élévation de la pression au moment de ce maximum peut atteindre de 2 à 3 cm. au-dessus du chiffre de départ.

Dans une seconde phase : le cœur reste ralenti avec un gros écart entre les pressions systolique et diastolique, mais la tension artérielle baisse progressivement. Vers la 3^e ou 4^e minute qui suit l'injection, le cœur s'accélère progressivement, les oscillations systo-diastoliques diminuent, la tension artérielle

s'effondre et la mort survient 30 ou 40 secondes après le début de cette phase terminale de tachycardie.

Sur ce profil général de la tension artérielle se marquent quelques incidents :

— Au début, au moment de l'hyperpnée initiale alors que la brachycardie est déjà installée, la tension artérielle s'élève le plus souvent d'une façon transitoire sous la forme d'un clocher dont le sommet correspond à la deuxième moitié de la phase d'hyperpnée, au moment où les respirations sont sur le point de se ralentir.

— Plus rarement au moment de l'hyperpnée la tension reste normale, le cœur étant ralenti.

— Plus rarement encore on note durant l'hyperpnée du début une hypotension accompagnant la bradycardie.

Nous verrons ultérieurement l'explication que l'on peut donner de ces divergences.

Lors de la reprise respiratoire, même lorsque celle-ci se limite à quelques mouvements isolés, il est habituel de constater une légère accentuation de la bradycardie et un relèvement transitoire de la tension artérielle.

DOSES MOYENNES.

Lorsque la dose de cyanure est plus faible que précédemment mais encore mortelle, la marche de l'asphyxie cyanhydrique est assez comparable à celle que nous venons de décrire mais est plus étalée dans

le temps, la mort survenant au bout de 15 à 20 minutes environ. Très rapidement après l'injection on note une hyperpnée et une tachypnée aboutissant au bout d'une 1/2 minute à une apnée. Celle-ci se maintient pendant 2 à 3 minutes, puis les mouvements respiratoires reparaissent, d'abord faibles, puis très amples, sur un rythme ralenti. A cette phase d'hyperpnée secondaire fait suite une nouvelle phase d'apnée terminale.

Le tracé de la pression artérielle montre une bradycardie avec gros écart systo-diastolique et baisse progressive légère de la tension moyenne. Au moment de la reprise respiratoire, la tension artérielle se relève transitoirement mais bientôt la pression baisse à nouveau progressivement en même temps que la fréquence cardiaque augmente et que l'écart entre la tension maxima et minima diminue.

Un peu avant la fin de la reprise respiratoire, le cœur s'accélère, tandis que la pression baisse progressivement plus ou moins ; les battements cardiaques persistent pendant 2 minutes environ après l'arrêt définitif de la respiration.

DOSES FAIBLES NON MORTELLES.

Avec les doses non mortelles on observe, quelques secondes après l'injection de cyanure, une augmentation et une accélération des mouvements respiratoires ; mais

— tantôt celle-ci est suivie d'une apnée,

— tantôt au contraire la phase d'excitation respiratoire fait place progressivement à une respiration normale.

Dans le 1^{er} cas, la pause respiratoire peut être assez longue et se prolonger pendant quelques minutes : mais plus souvent on voit survenir rapidement des respirations espacées ou des trains de respirations amples et profondes précédant la reprise définitive du rythme respiratoire, sous une forme habituellement profonde et ralentie.

Le tracé de la pression artérielle montre une bradycardie précoce. Presque toujours la pression s'élève d'une façon transitoire lors de la phase d'excitation respiratoire. Par la suite, la bradycardie persiste avec de grandes oscillations systo-diastoliques. La tension moyenne est au-dessous de la normale lorsqu'il y a eu apnée, elle se maintient au contraire légèrement au-dessus du chiffre de départ lorsque l'intoxication cyanhydrique ne s'est pas accompagnée d'apnée.

Dans un cas comme dans l'autre, la pression artérielle revient à sa valeur normale, 7 ou 8 minutes après l'injection.

Comparaison des troubles respiratoires et cardio-vasculaires dans l'asphyxie cyanhydrique et l'asphyxie banale par écrasement de la trachée.

Ainsi que nous l'avons dit : les troubles respiratoires et cardiaques qui marquent l'évolution de l'as-

phyxie cyanhydrique présentent des analogies assez grandes avec ceux de l'asphyxie commune. Comme dans cette dernière en effet on note une phase initiale d'excitation respiratoire suivie d'apnée. Comme dans l'asphyxie commune également, les battements car-

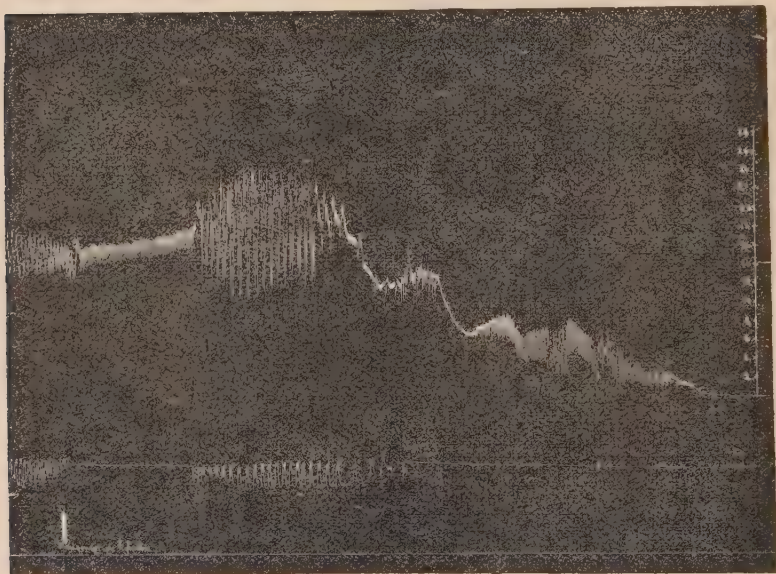


Fig. 1. — Asphyxie par écrasement de la trachée.

Apnée initiale réflexe, suivie d'hyperpnée puis d'une nouvelle apnée. Remarquer la bradycardie avec grandes oscillations systo-diastoliques durant la plus grande partie de la phase d'hyperpnée.

diaques sont longtemps ralentis et persistent bien au delà des mouvements respiratoires.

Dans les deux asphyxies enfin, la mort est précédée d'une courte phase d'accélération cardiaque.

Les doses élevées d'acide cyanhydrique entraînent toutefois une asphyxie plus immédiate que l'écrase-

ment de la trachée qui laisse à l'animal la faible réserve d'O₂ de l'oxyhémoglobine. L'évolution est plus rapide dans le premier cas que dans le second, en particulier la phase d'excitation respiratoire est plus

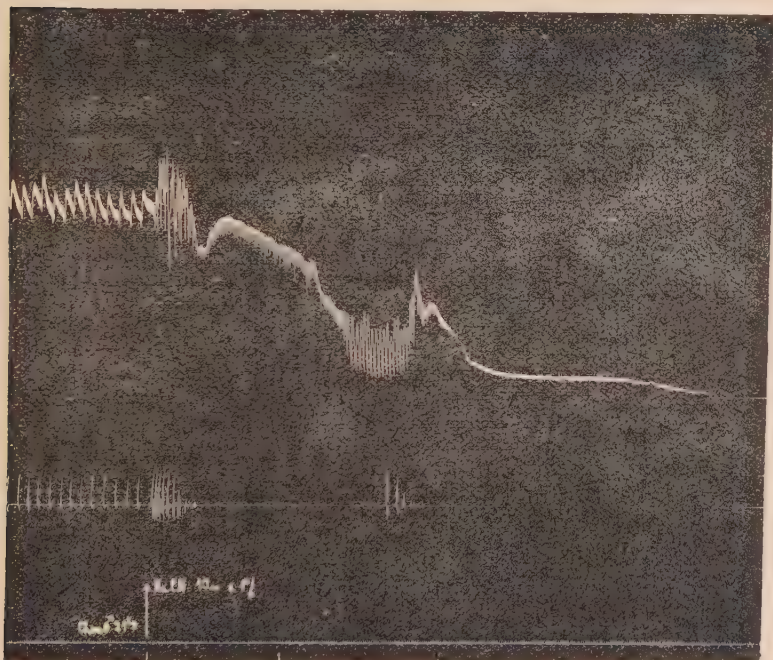


Fig. 2. — Asphyxie par intoxication cyanhydrique.

Courte phase d'hyperpnée, suivie d'une apnée entrecoupée d'une très courte reprise respiratoire.

courte dans l'empoisonnement mortel par les cyanures que dans le cas de la sténose trachéale.

Dans les deux asphyxies on note une subordination assez étroite entre le tonus du centre respiratoire, celui du centre vaso-constricteur et du centre modérateur cardiaque. C'est ainsi qu'au début de l'intoxica-

tion cyanhydrique, alors que l'animal est en état d'hyperpnée, on observe fréquemment une hypertension transitoire malgré la bradycardie qui existe déjà à ce moment ; cette hypertension est trop précoce pour être attribuée à une décharge d'adrénaline, elle correspond à une excitation du centre vaso-constricteur, parallèle à l'excitation respiratoire et qui cède avec elle au moment où la respiration se ralentit avant de s'arrêter complètement.

Comme nous l'avons vu, cette hypertension initiale n'est pas absolument constante, ce qui tient sans doute dans certaines expériences à l'action prédominante de la bradycardie.

Lors de la reprise des mouvements respiratoires, on voit fréquemment sur les tracés un relevé transitoire de la pression artérielle qui s'explique, lui aussi, vraisemblablement par un retentissement du tonus du centre respiratoire sur le centre vaso-constricteur.

Dans les expériences d'écrasement de la trachée, on observe fréquemment une apnée réflexe précédant d'une façon plus ou moins durable l'hyperpnée classique. Cette apnée réflexe s'accompagne de tachycardie, nouvel exemple de parallélisme entre les tonus du centre respiratoire et du centre vaso-constricteur.

On sait qu'au cours de l'asphyxie commune une sécrétion progressive d'adrénaline intervient pour lutter contre l'hypotension qu'entraînerait la bradycardie. D'après Tournade et ses collaborateurs, cette hypersécrétion d'adrénaline n'intervient que d'une façon relativement tardive, 2 à 4 minutes après la

ligature de la trachée. Il serait intéressant de rechercher si l'asphyxie cyanhydrique qui, nous l'avons vu, est d'installation plus brutale s'accompagne également d'une façon plus précoce d'un hyperfonctionnement de la médullaire surrénale.

Mécanisme de la dyspnée cyanhydrique.

L'étude des tracés expérimentaux vient de nous montrer qu'en règle générale l'intoxication par le cyanure augmente tout d'abord l'amplitude et la fréquence des mouvements respiratoires pour aboutir ensuite à de l'apnée.

Ces phénomènes respiratoires ne sont pas supprimés par la section des deux pneumogastriques (H. Bénard, Coury et Mlle Tissier). D'autre part, si l'on pousse l'injection directement dans la carotide primitive, c'est-à-dire en aval du poumon, les modifications de la ventilation pulmonaire se produisent avec une telle rapidité qu'on est en droit de supposer que le toxique n'a pas encore eu le temps de parvenir dans la petite circulation.

Ces faits permettent d'exclure l'hypothèse d'un réflexe à point de départ pulmonaire à l'origine de la dyspnée cyanhydrique.

Il y a peu d'années encore, l'opinion classique attribuait cette dyspnée à une action directe du radical CN sur le centre respiratoire, les petites doses provoquant l'excitation, les fortes doses l'inhibition.

Les travaux récents, sans infirmer cette notion, sont venus démontrer l'influence dominante d'un processus réflexe issu de la région sino-carotidienne.

On connaît l'importance de cette région illustrée par la découverte de Hering et la façon dont elle intervient par sa sensibilité extrême aux variations de tension interne dans la régulation de la pression artérielle. Cette même zone est encore le point de départ de phénomènes réflexes déclenchés non seulement par des excitations mécaniques mais encore par des modifications qualitatives du sang ; ainsi agissent l'acidose et l'asphyxie, ainsi agit encore l'introduction dans le sang de substances pharmacodynamiques comme la nicotine, la lobéline, la spartéine, le nitrite de soude, le sulfure de sodium et les cyanures.

Cette origine réflexe de la dyspnée cyanhydrique et son point de départ carotidien avaient déjà été soutenus par Pagano, mais ce sont surtout les beaux travaux d'Heymans, de Boukaert et de Dautrebande qui ont précisé nos connaissances sur l'extrême sensibilité réflexogène respiratoire de la région sino-carotidienne.

En France, ces travaux ont été confirmés par L. Camus, H. Bénard et F.-P. Merklen dont nous reproduisons ici quelques tracés.

Une petite dose de cyanure (un à deux dixièmes de mgr.), poussée dans la carotide primitive par le bout central de la thyroïdienne supérieure provoque immédiatement chez un chien d'une quinzaine de kilos une augmentation de la fréquence et surtout de

l'amplitude des mouvements respiratoires. Cette action ne se produit qu'autant que l'innervation de la région sinusale est intacte. Si au contraire, le nerf

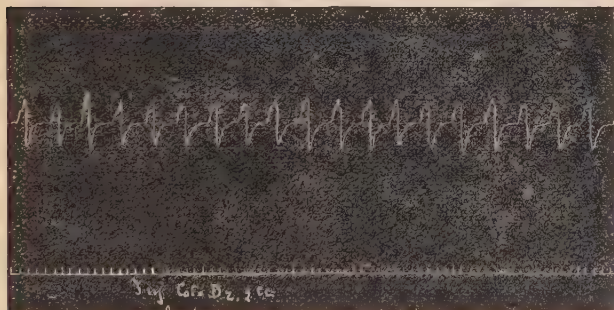
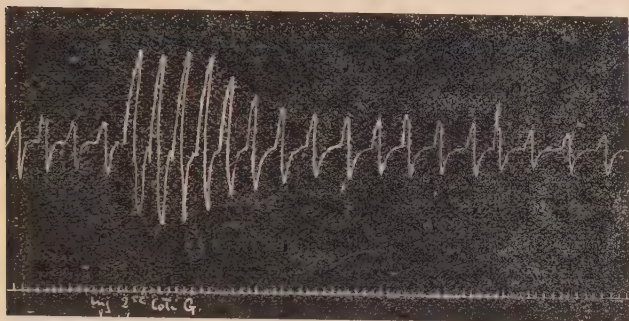


Fig. 3 et fig. 4. — Chien ♀ 16 kg. 300. Anesthésie au chloralose.

Injection de 2 cc. KCN à $\frac{1}{10,000}$ dans les carotides primitives.

En haut : sinus gauche intact : réaction respiratoire.

En bas : sinus droit énervé : pas de réponse respiratoire.

de Hering a été sectionné, cette même dose de cyanure reste sans effet. Le résultat est également négatif si le cyanure est injecté en aval du sinus par le bout périphérique de la carotide interne, ou de l'occipitale.

La netteté de l'intervention sinusale ne saurait toutefois faire écarter la possibilité d'une action directe du cyanure sur le centre respiratoire.

Si l'on recourt en effet à des doses non plus minimes mais moyennes, un ou deux milligrammes par exemple, on peut, en poussant l'injection dans le bout phérique de la carotide interne ou mieux encore de l'occipitale, c'est-à-dire en évitant le sinus, obtenir une réponse respiratoire immédiate. Habituellement le résultat obtenu est une apnée précédée parfois d'une courte phase d'excitation respiratoire. Il est plus rare de voir survenir exclusivement de l'hyperpnée. Les réponses sinusale et bulbaire semblent donc au premier abord assez dissemblables, hyperpnée pour le sinus, apnée au contraire pour le bulbe. En réalité dans un cas comme dans l'autre les doses faibles donnent de l'excitation respiratoire, les doses fortes de l'inhibition ; mais tandis que l'écart entre les deux doses est peu marqué pour le bulbe, il est beaucoup plus considérable pour le sinus qui ne réagit que difficilement en apnée et pour des quantités de cyanure relativement élevées.

DYSPNÉE CYANHYDRIQUE ET GLOMUS CAROTICUM.

Dans le voisinage du sinus carotidien, le long du nerf de Hering se trouve une petite formation glanduliforme découverte autrefois par Haller et connue sous le nom de corpuscule carotidien ou glomus caroticum. Longtemps considéré à la suite de Kohn

comme une glande chromaphine le glomus caroticum a fait l'objet récemment des belles études histologiques de De Castro. Cet auteur a été conduit à rejeter toute participation du corpuscule carotidien dans la formation d'adrénaline et à faire de ce corpus-

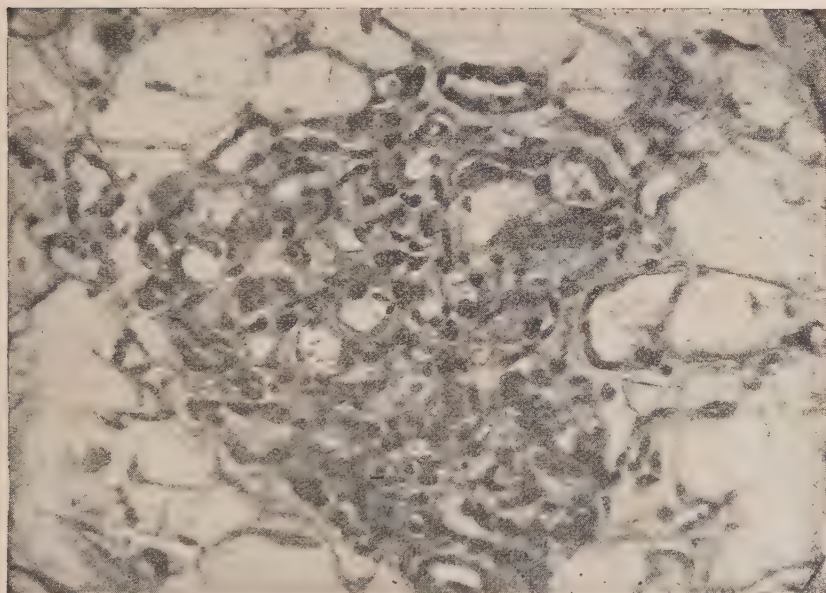


Fig. 5. — Ilot aberrant appartenant au glomus caroticum, remarquer la riche vascularisation de cette formation.

cule un « organe sensoriel spécial destiné à percevoir quelques modifications qualitatives du sang ». Le glomus caroticum est en effet très riche en vaisseaux au contact desquels se trouvent de nombreux récepteurs nerveux dont les filets de départ vont se mêler aux autres fibres du nerf de Hering.

Ces données concernant le corpuscule carotidien

laissaient présumer son rôle dans le mécanisme de la dyspnée cyanhydrique.

Heymans et ses collaborateurs se sont appliqués à vérifier cette hypothèse : dans une expérience d'une rare élégance, ils mettent à profit la fragilité des filets nerveux du nerf de Hering à une striction brusque

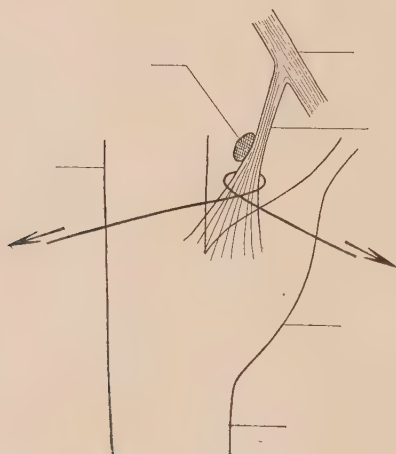


Fig. 6. — Schéma de l'expérience de Heymans.

En fermant brusquement la boucle de fil qui englobe tous les éléments de la bifurcation carotidienne on sectionne physiologiquement les filets nerveux, mais on respecte les petites artérioles, plus résistantes, qui se rendent au glomus caroticum. Celui-ci, dont l'innervation sus-jacente à la structure a été respectée, conserve donc toutes ses fonctions, tandis que le renflement carotidien est pratiquement totalement éterné.

et temporaire ; c'est ainsi qu'ils chargent dans un fil de ligature tous les filets d'origine du nerf de Hering en amont de ceux qui proviennent du glomus caroticum ; une traction brusque sur les deux chefs du fil bientôt relâchée éterné le sinus sans détruire les petits vaisseaux qui assurent l'irrigation du corpuscule

carotidien. Cette brève intervention supprime les réponses cardio-vasculaires aux variations de pression endosinuale telles qu'en réalise la compression et la décompression de la carotide primitive, par contre elle laisse subsister les réponses respiratoires aux excitants chimiques et notamment aux cyanures.

Ainsi se trouve vérifiée l'hypothèse de De Castro et la dissociation des propriétés du renflement vasculaire du sinus et celles du corpuscule carotidien : le sinus obéit aux excitations mécaniques c'est-à-dire pratiquement aux variations de tension interne auxquelles il répond par des réactions compensatrices cardio-vasculaires ; le glomus au contraire est surtout sensible à certaines substances chimiques qui déclenchent par l'intermédiaire de sa susceptibilité réflexe des modifications respiratoires.

Ces résultats ont été confirmés par L. Camus, H. Bénard et F. P. Merklen à l'aide d'une technique un peu différente. Ces auteurs sectionnent prudemment à la pince et aux ciseaux les filets d'origine du nerf de Hering au ras de la paroi vasculaire tout en s'efforçant de respecter les fines artérioles du glomus caroticum. L'énervation est poussée par tâtonnements successifs jusqu'à disparition des réactions tensionnelles consécutives à l'occlusion et la désocclusion des carotides. Cette condition réalisée, l'injection de cyanure reste toujours capable de déclancher les modifications respiratoires habituelles. Tout au plus, ces modifications sont elles moins intenses qu'avant

l'énervation, mais cette différence s'explique suffisamment par une atteinte possible accidentelle.

Enfin, la contrepartie de ces expériences a été donnée récemment par Heymans et ses collaborateurs : l'injection de poudre de lycopode ou de naphтол oblitère par embolie les artérioles du corpuscule sans léser le renflement sinusal. La réponse respiratoire au cyanure est alors supprimée tandis que persistent les réactions cardio-vasculaires à l'épreuve de pincement et de relâchement des carotides.

Les tracés ci-joints empruntés à H. Bénard et F. P. Merklen montrent les effets de cette véritable dissociation embolique glomo-sinusale.

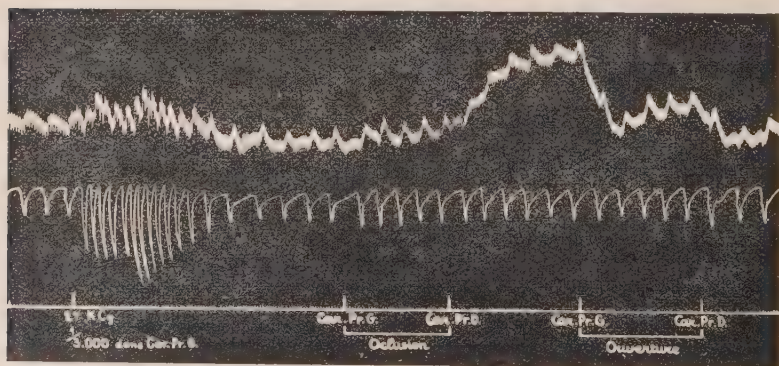


Fig. 7. — Chien de 12 kg. anesthésié au chloralose.

Sinus intacts. Réponse respiratoire déclenchée par l'injection dans l'artère carotide primitive gauche de 2 cc. de KCN à 1 p. 3.000. Epreuve positive d'occlusion et de désocclusion des carotides primitives (élévation marquée de la pression artérielle et tachycardie sous l'influence de l'occlusion carotidienne).

En haut : pression artérielle, au-dessous : tracé respiratoire.

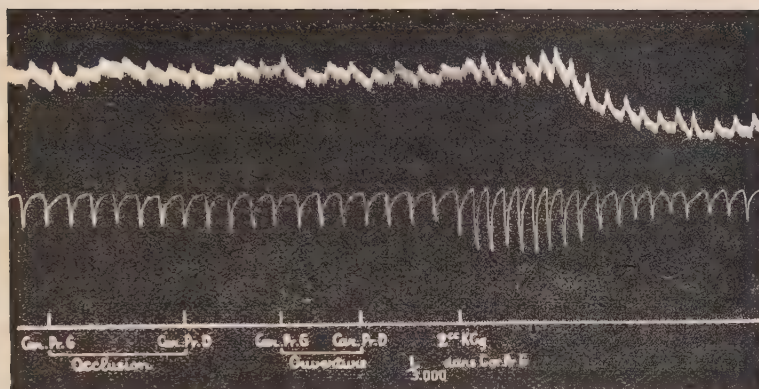


Fig. 8. — Même animal que sur la figure précédente.

Énervation totale du sinus droit et énervation basse du sinus gauche.

Après cette énervation l'occlusion et la désocclusion des carotides primitives n'amènent plus de modifications de la pression artérielle ; la même dose de KCN injectée dans la carotide primitive gauche donne encore une réponse respiratoire des plus nette quoiqu'un peu affaiblie.

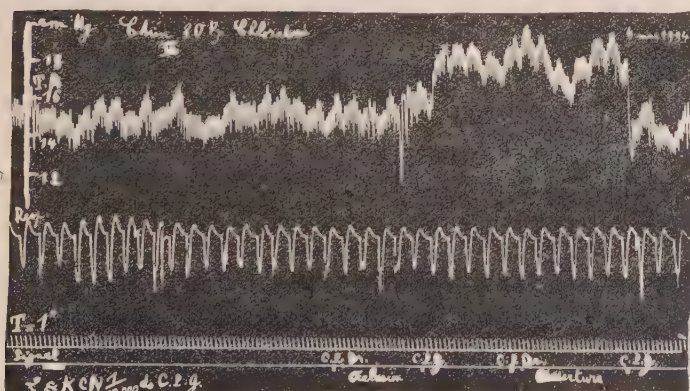


Fig. 9. — Chien de 30 kg. anesthésié au chloralose.

Blocage des artérioles du glomus caroticum g. par injection d'une suspension de naphthol β .

Action respiratoire presque nulle de l'injection de 1/5 mmgr. de KCN dans l'artère carotide primitive gauche (par l'intermédiaire du bout central de l'artère thyroïdienne supérieure).

Persistance des réponses cardio-vasculaires à l'épreuve d'occlusion et de désocclusion des carotides primitives (élévation de la pression artérielle et tachycardie sous l'influence de l'occlusion carotidienne).

MÉCANISME PHYSICO-CHIMIQUE DE L'INTOXICATION CYANHYDRIQUE

L'intoxication cyanhydrique est une asphyxie, asphyxie d'un type spécial comme nous le verrons, consistant dans l'inhibition de la respiration cellulaire.

La réalité de l'asphyxie au cours de l'empoisonnement par le cyanure peut être démontrée par diverses expériences, les unes *in vitro*, les autres sur l'animal vivant intoxiqué.

Expériences « *in vitro* ».

Les expériences *in vitro* font appel à deux méthodes : la méthode de Warburg et celle des circulations artificielles.

a) *Méthode de Warburg* : on connaît cette précieuse méthode qui consiste à introduire dans une enceinte fermée de fines tranches de tissu et à mesurer par un dispositif approprié la consommation d'oxygène et le dégagement d'acide carbonique. Cette méthode dans les conditions de technique rigoureuse est susceptible d'une grande précision et permet d'opérer sur une

prise d'essai très faible. Elle exige malheureusement un outillage assez dispendieux et la grosse expérience que nécessitent toutes les micro-méthodes. Elle a l'avantage dans le cas qui nous occupe de démontrer à la fois la réalité de l'asphyxie cyanhydrique et sa nature tissulaire.

b) *Méthode des circulations artificielles* : la méthode des circulations artificielles est, elle aussi, d'une technique délicate. Elle a été appliquée à l'intoxication cyanhydrique du foie et du muscle par N. Fiesinger, H. Bénard et leurs collaborateurs. L'organe étudié, foie ou train postérieur de chien est irrigué à l'aide d'une pompe spéciale par du sang défibriné et citraté, réchauffé à 37° par passage dans le serpentin d'un bain-marie ; un dispositif spécial permet de réoxygéner le sang à volonté, un autre de mesurer le débit du sang circulant. Des dosages d'oxygène en amont et en aval de l'organe (1) permettent, compte tenu du débit, de calculer la consommation d'oxygène et de la rapporter conventionnellement à l'heure et au kilog.

Dans ces conditions, l'adjonction de cyanure au liquide de perfusion à la concentration $\frac{M}{800}$ diminue dans des proportions considérables la consommation

1. Ces dosages se font très commodément par voie différentielle à l'aide de l'appareil de Haldane en plaçant le sang d'entrée dans la fiole laboratoire de l'appareil et le sang de sortie dans la fiole du comparateur. On obtient ainsi par lecture directe la différence, seule utile à connaître, entre les taux d'oxygène du sang en amont et en aval de l'organe.

d'oxygène aussi bien par le foie que par le muscle. Si l'on supprime par un court-circuit convenable l'appareil à réoxygénation, le sang malgré plusieurs passages conserve son aspect rutilant.

Comme l'ont vu H. Bénard et Péquignot une augmentation considérable de la glycémie accompagne la perfusion cyanhydrique du foie si celui-ci est riche en glycogène.

Avec une concentration de $\frac{M}{1.500}$ et au-dessous de cette concentration, l'asphyxie cyanhydrique n'est plus que partielle et d'autant moins intense que les doses de cyanure sont moins élevées.

Au cours de ces expériences de perfusion, l'asphyxie cyanhydrique se révèle comme un phénomène essentiellement réversible. Comme nous le verrons ultérieurement, la consommation d'oxygène peut reprendre, très active si l'on ajoute au sang un anti-cyanure tel que l'hyposulfite ou le nitrite de soude.

La réversibilité de l'asphyxie par le cyanure s'avère en effet beaucoup plus nette dans les recherches *in vitro* qu'elle ne l'est malheureusement dans le cas pratique de l'animal entier.

Expériences « in vivo ».

Autant l'asphyxie cyanhydrique est facile à mettre en évidence dans les expériences *in vitro*, autant il est malaisé de suivre sur l'animal entier intoxiqué par les cyanures la réduction des échanges respiratoires.

H. Bénard, F. P. Merklen, P. Massonnet opérant sur le lapin ont pu constater cependant une réduction de ces échanges ; afin de retarder la syncope respiratoire, le cyanure était poussé lentement dans les veines à l'aide d'un distributeur spécial à la dose de 4 milligrammes par kilog. et par heure. Dans ces conditions, les auteurs ont vu tomber la consommation d'oxygène de 30 à 60 % aux approches de la mort.

Nous avons repris cette étude chez le chien.

Afin de simplifier le problème, nous avons tout d'abord suivi comparativement chez le chien normal et chez le chien cyanuré les modifications dans les taux des gaz du sang après oblitération brusque de la trachée. On sait qu'un des caractères de l'acide cyanhydrique est la conservation de l'aspect rutilant du sang. Il était intéressant de préciser cette donnée par des mesures méthodiques et d'opposer les courbes de l'oxygénation sanguine dans l'intoxication cyanhydrique et dans l'asphyxie commune.

Dans une seconde série d'expérience, nous avons abordé le problème des échanges pulmonaires et mesuré par une technique spéciale, de respiration artificielle, les modifications de ces échanges avant et pendant l'intoxication cyanhydrique.

Ces recherches ayant fait l'objet principal de notre travail, nous leur consacrerons ici quelque développement.

**VARIATIONS QUANTITATIVES
DES GAZ DU SANG**
**chez l'animal normal et chez l'animal
cyanuré.**

Technique. — Après anesthésie par la chloralose ou les barbituriques, l'animal en expérience était mis en respiration artificielle de façon à porter le sang artériel à saturation d'oxygène (1). L'une des fémorales était dénudée puis ligaturée et l'on fixait sur le bout central de l'artère une canule à mandrin rendant facile les prélèvements de sang. A intervalles rapprochés, toutes les minutes environ, les prélèvements étaient faits avec une seringue de 20 cc. dont les espaces morts avaient été préalablement remplis d'huile de vaseline. La seringue une fois adaptée sur la canule, on laissait le sang repousser de lui-même le piston ; on refoulait cette première prise et l'on faisait un nouveau prélèvement. De cette façon, on était certain de puiser un échantillon de la masse sanguine circulante et d'éliminer la petite quantité qui avait pu stagner dans le segment borgne de l'artère fémorale.

Le sang ainsi recueilli était introduit sous huile

1. Chez les animaux très profondément anesthésiés, la respiration est très ralentie et la teneur du sang artériel en oxygène reste plus ou moins au-dessous de la saturation. C'est ainsi que sur deux animaux non soumis à la respiration artificielle, nous avons trouvé 18 cc. d'oxygène pour 100, le taux d'hémoglobine étant conventionnellement rapporté à 100.

de vaseline dans un tube à centrifuger, renfermant un vingtième environ de citrate de soude à 10 %, le mélange étant fait avec précaution, à l'aide d'un agitateur, de façon à empêcher la coagulation. Le sang ainsi préparé servait tout d'abord aux dosages d'oxygène, puis la fraction restante était centrifugée pour le dosage de l'acide carbonique sur le plasma.

Mesure de l'oxygène du sang.

Cette détermination a été faite d'une part à l'aide de l'appareil de Van Slyke et d'autre part à l'aide de l'appareil de Haldane. Dans les deux appareils on utilise l'action du ferrieyanure de potassium qui transforme l'oxyhémoglobine en méthémoglobine en libérant tout l'oxygène formé.

MESURE DE L'OXYGÈNE PAR L'APPAREIL DE VAN SLYKE.

Par le robinet supérieur on introduit dans l'appareil 5 gouttes d'alcool caprylique pour éviter la formation de mousse, puis on fait pénétrer 5 cc. d'eau carbonatée à 1 % additionnée de 0 gr. 50 de saponine pour permettre l'hémolyse (1).

Le vide est fait dans l'appareil pour extraire l'air de la solution. Après agitation les gaz sont expulsés.

L'introduction dans l'appareil de 2 cc. de sang doit se

1. Comme nous verrons plus loin, il existe de grosses différences dans le pouvoir hémolytique des saponines commerciales. Les différentes variétés que nous avons pu nous procurer se sont montrées médiocrement hémolysantes.

faire en évitant tout contact inutile, à l'abri de l'air, sous 1 cc. environ de la solution carbonatée. Le réservoir supérieur est alors lavé avec 1 cc. d'eau carbonatée, puis l'on fait pénétrer $\frac{4}{10}$ de cc. de ferricyanure de K. à saturation pour libérer l'oxygène combiné à l'hémoglobine (cette solution est préparée extemporanément et mise sous huile de vaseline à l'abri de l'air dont elle a été privée par ébullition).

Le vide fait de telle sorte qu'il ne reste que 1 ou 2 cm. de Hg. au-dessus du robinet inférieur, l'appareil est agité dans un mouvement de rotation pour faire tourner le sang en couches minces sur les parois de la chambre à gaz. On emprisonne le liquide dans le renflement destiné à cet usage et on ramène le gaz au voisinage de la pression atmosphérique. $\frac{1}{2}$ cc. de potassé à 30 % est alors introduit dans l'appareil pour absorber le CO_2 , on facilite cette absorption en faisant osciller à plusieurs reprises le niveau de Hg., puis on ajuste à la pression atmosphérique en tenant compte de la hauteur de liquide non mercuriel dans le tube de mesure et on lit le volume gazeux sur la graduation. Des tables de correspondance ramènent ce chiffre à 0° et à la pression de 760 millimètres de Hg. En multipliant par 50 on rapporte cette valeur à 100 cc. de sang ; il ne reste plus qu'à défalquer la petite quantité d'azote (environ 2 cc. pour 100 cc. de sang extraite) en même temps que l'oxygène.

MESURE DE L'OXYGÈNE DU SANG PAR L'APPAREIL DE HALDANE.

L'appareil de Haldane est constitué comme on sait par un système de tubes manométriques reliés d'une part à une fiole laboratoire munie d'un moufle, et d'autre part à une fiole semblable jouant le rôle de comparateur.

Au fond de la fiole laboratoire on introduit 2 cc. d'une solution de carbonate de soude à 1 pour 100 dans laquelle on fait tomber une pincée de saponine ; dans le moufle de cette même fiole on place un demi-cc. de ferricyanure de potassium à saturation. Au-dessous de la solution de carbonate de soude on fait pénétrer avec les précautions d'usage, pour éviter le contact avec l'air 2 cc. du sang à étudier. On adapte la fiole à son bouchon et on l'immerge dans un bain d'eau de quelques litres à la température ambiante. On dispose les robinets des tubes manométriques pour la libre communication avec l'atmosphère et on attend un temps suffisant pour que la fiole laboratoire et la fiole du comparateur, l'une et l'autre plongées dans l'eau, soient en équilibre de température. Ce résultat obtenu, on interrompt la communication avec l'atmosphère et l'on agite la fiole laboratoire de façon à faire réagir le ferricyanure sur l'hémoglobine du sang. Un dégagement se produit qui déplace le ménisque des tubes manométriques. On répète l'agitation en maintenant la fiole sous l'eau jusqu'à ce que le dégagement soit terminé, ce qui demande environ cinq minutes. On ramène s'il y a lieu à son niveau initial le ménisque du comparateur et on lit sur le tube manométrique relié à la fiole laboratoire le volume d'oxygène dégagé. On corrige à 0° et à la pression de 760 millimètres de Hg. ; en multipliant par 50, on obtient la quantité d'oxygène renfermée dans 100 cc. de sang.

Un point essentiel dans la bonne marche de la technique de Haldane est l'hémolyse parfaite du sang ; en l'absence d'une hémolyse totale, le ferricyanure ne donne en effet qu'un dégagement d'oxygène très incomplet.

Or les différentes saponines sont loin de présenter

le même pouvoir hémolysant. Le tableau suivant, établi par L. Marceron et H. Cerf de Mauny, donne une idée de ces divergences.

Saponines	Index hémolytique.
Gaiac (bois).....	0
Garou (écorce).....	0
Bardane (racines).....	1/50
Saponaire rouge (racines).....	1/150
Saponaire blanche (racines)....	1/2.500
Noix de Sapindus.....	1/2.500
Marron d'Inde.....	1/5.000
Salsepareille (racines).....	1/7.000
Polygala de Virginie (racines)..	1/7.000
Quillaya (bois).....	1/12.500

Malgré plusieurs tentatives, nous n'avons pas réussi à nous procurer des saponines puissamment hémolysantes ; celles que nous avons eues entre les mains nécessitaient des doses très élevées pour amener la libération complète de l'hémoglobine ; elles faussaient considérablement les résultats en donnant des dégagements progressifs interminables et finalement très supérieurs au volume de l'oxygène fixé. Aussi, avons-nous dû abandonner l'emploi de la saponine pour recourir à celui des *sels biliaires* qui, à la dose de cinq centigrammes pour chaque détermination, nous ont donné entière satisfaction.

Dans beaucoup de nos expériences, nous avons déterminé la quantité d'hémoglobine contenue dans les deux centimètres cubes de sang introduits dans l'appareil de Haldane. Cette détermination se fait très commodément en fin de technique en recueillant la

totalité du contenu méthémoglobinisé de la fiole laboratoire et en le diluant à 100 cc. Après filtration ou mieux encore en centrifugeant on obtient une solution transparente d'une coloration très stable qui se prête fort bien à des déterminations colorimétriques ou à des mesures photométriques en lumière filtrée par un écran vert.

Dosage de l'acide carbonique du sang.

Ce dosage a été effectué dans le plasma à la fois avec l'appareil de Van Slyke et avec celui de Haldane.

Nous n'insisterons pas sur la technique utilisant l'appareil de Van Slyke qui est celle bien connue de la Réserve alcaline.

L'appareil de Haldane se prête également très bien à la détermination de l'acide carbonique du plasma, en déplaçant le CO_2 combiné par l'acide tartrique à 20 %. Les résultats sont très comparables à ceux fournis par l'appareil de Van Slyke.

Résultats expérimentaux.

a) ASPHYXIE COMMUNE PAR ÉCRASEMENT DE LA TRACHÉE.

Dans l'asphyxie commune aiguë, telle que celle qu'on peut réaliser par écrasement de la trachée, on note une chute très rapide de la réserve de l'oxygène du sang. C'est ainsi qu'à la fin de la deuxième minute la quantité d' O_2 du sang artériel est tombée le

plus souvent à la moitié du chiffre de départ, celui-ci étant voisin de la saturation. La perte d'O₂ du sang se poursuit d'une façon presque linéaire pendant la première moitié de la durée de l'asphyxie ; durant la

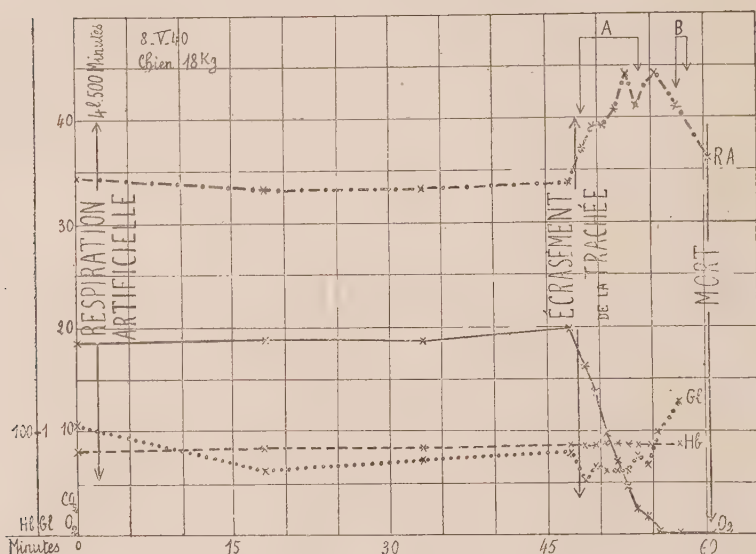


Fig. 10. — Asphyxie par écrasement de la trachée.

Surcharge en CO₂, effondrement rapide de la réserve d'O₂ du sang.

8-5-40. Chien 18 kg. Anesthésie : chloralose.

R. A. = Réserve alcaline en cc. pour 100 cc. de plasma.

O₂ = Oxygène du sang en cc. pour 100.

Gl. = Glycémie en grammes pour 1.000.

Hb. = Hémoglobine pour 100.

A et B = Mouvements respiratoires.

seconde moitié, l'appauvrissement du reliquat d'oxygène se fait beaucoup plus lentement jusqu'à épuisement pratiquement total au moment de la mort. Tout se passe donc comme s'il se produisait une diminution considérable de la respiration tissulaire dans la seconde moitié de l'asphyxie.

D'une façon générale, les chiffres que nous avons obtenus avec l'appareil de Haldane se sont montrés légèrement supérieurs à ceux donnés par l'appareil de Van Slyke ; la différence étant surtout nette pour les faibles valeurs d'oxygène. Au moment de la mort, l'appareil de Van Slyke indiquait un épuisement complet de la réserve d'oxygène du sang, tandis qu'avec l'appareil de Haldane un reliquat de 1 à 2 cc. d'O₂ pour 100 cc. était encore décelable.

En ce qui concerne la quantité d'acide carbonique du plasma, on voit cette quantité s'élever rapidement pendant toute la durée de la chute rapide de l'oxygène du sang. puis la teneur en CO₂ se maintient à un chiffre sensiblement constant ou même parfois diminue un peu avant la mort.

b) ASPHYXIE PAR ÉCRASEMENT DE LA TRACHÉE
CHEZ L'ANIMAL INTOXiqué PAR LE CYANURE.

Lorsque l'écrasement de la trachée est pratiqué en même temps qu'une injection de cyanure, l'évolution de la courbe de désoxygénation du sang est toute différente de ce qu'elle est chez l'animal normal. La teneur du sang en oxygène baisse tout d'abord légèrement pendant le temps nécessaire à l'entrée en action du cyanure, puis la courbe reste horizontale ou presque horizontale, ne subissant qu'un très léger fléchissement. Au moment de la mort, le sang rutilant renferme encore en moyenne 17 cc. d'oxygène pour 100, pour un chiffre de départ de 20 cc. Ces

en première approximation tout au moins, inchangée, de même les dosages de l'acide carbonique dans le plasma ne montrent pas de modification notable.

B. — Modifications des échanges respiratoires au cours de l'asphyxie cyanhydrique.

L'étude des échanges respiratoires chez l'animal intoxiqué par le cyanure est rendu difficile par la précocité de la syncope respiratoire au cours de l'asphyxie cyanhydrique.

Afin d'éviter cet écueil nous avons opéré sur un animal mis en respiration artificielle à l'aide de la pompe de Boulitte. Cette pompe spéciale reliée d'une façon étanche à la trachée permet de recueillir la totalité des gaz de la respiration et d'imposer à la ventilation pulmonaire un débit constant et connu, réglable à l'avance à volonté.

L'animal est anesthésié à la chloralose ou au numal et convenablement protégé contre le refroidissement ; ses deux fémorales sont dénudées, l'une pour l'inscription de la tension artérielle, l'autre pour des prélèvements sanguins éventuels en série.

Ces préparatifs terminés, on adapte la canule trachéale ; on met en marche la respiration artificielle et on attend une heure environ avant de pratiquer l'injection de cyanure, afin d'être à ce moment d'une façon certaine en période de *régime permanent*.

Un compteur, relié par l'intermédiaire d'un résér-

voir d'une capacité de quelques litres, à la tubulure d'expiration de la pompe donne la valeur du débit. Tous les quarts d'heure on prélève à l'aide d'une poire à double effet quelques centaines de centimètres cubes de l'air expiratoire qu'on recueille dans un petit ballonnet de caoutchouc souple aux fins d'un dosage ultérieur de l'oxygène et de l'acide carbonique par l'appareil classé de Laulanié.

La période de mise en route étant écoulee (une heure environ comme nous venons de le dire) on recueille un dernier échantillon d'air expiratoire; on pousse alors lentement (1) dans la veine saphène de l'animal une solution faible de cyanure de sodium à raison de 85 γ par kilo et par minute.

L'on procède à de nouveaux prélèvements gazeux d'abord toutes les cinq minutes puis d'une façon plus espacée s'il y a lieu selon la marche de l'expérience.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX.

Sur chaque ballonnet on pratique à l'aide de l'appareil de Laulanié un dosage de la proportion pour 100, d'une part de l'acide carbonique et d'autre part de l'oxygène. La mesure de l'acide carbonique se fait dans cet appareil par absorption par la potasse, celle de l'oxygène par absorption sur le phosphore. En multipliant la proportion d'acide carbonique par le débit rapporté à la minute on obtient la quantité

1. Nous avons utilisé pour ces injections lentes et continues le distributeur d'Henry et Jouvelet.

d'acide carbonique produite pendant le même temps ; de même en soustrayant de la proportion de l'oxygène dans l'air celle de l'oxygène restant dans le mélange expiratoire du ballonnet et en multipliant cette différence par le débit, on détermine la quantité d'O₂ consommée par minute. Il est facile de corriger ces chiffres en les ramenant à la température de 0° et à la pression de 760 millimètres de mercure.

Ces valeurs donnent le métabolisme au moment de chaque prélèvement et permettent ainsi de tracer la courbe de ces variations.

Nous avons pu nous rendre compte que durant la période de mise en route, vingt minutes environ après le début de la respiration artificielle, les échanges respiratoires sont remarquablement constants, la courbe représentative prenant une disposition horizontale ou presque horizontale.

Durant les premières phases qui suivent l'injection d'une dose moyenne de cyanure, deux centigrammes et demi par kilogramme par exemple, on assiste à un phénomène inattendu : *l'augmentation des échanges respiratoires*. Ce phénomène dure pendant toute la phase de l'hyperpnée. L'hyperpnée est en effet possible chez l'animal mis en respiration artificielle à l'aide de la pompe de Boulitte que nous avons utilisée. Cette pompe qui impose un débit constant lorsque l'animal lui obéit d'une façon passive laisse en effet possible un appel d'air extérieur lorsque l'animal fait une inspiration forcée durant la poussée du piston du cylindre. En fait, le compteur placé sur la canalisa-

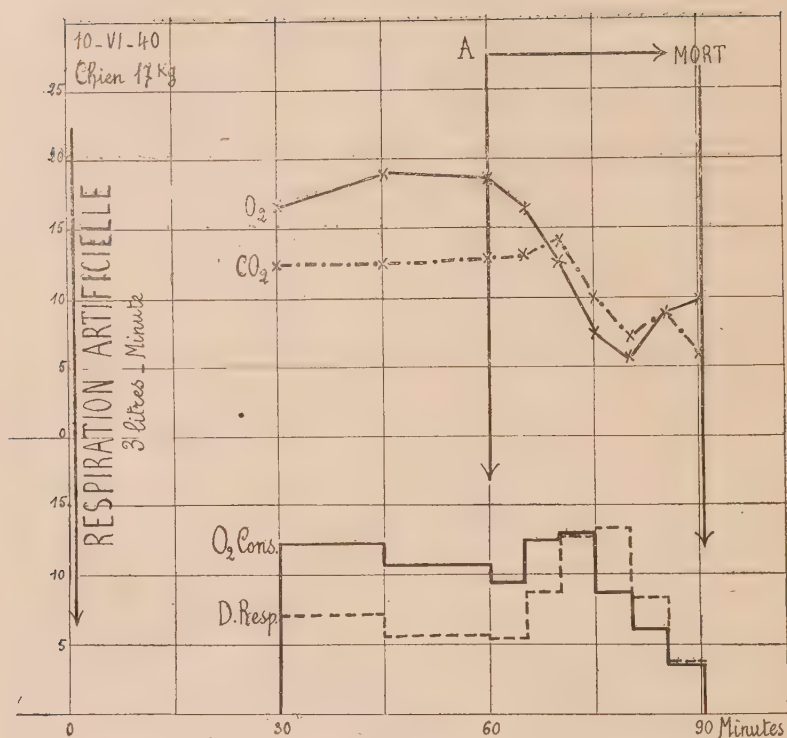


Fig. 12. — Echange respiratoire au cours d'une asphyxie cyanhydrique chez le chien (Réduction des échanges à la phase terminale de l'asphyxie).

O₂ = Oxygène consommé en cc. pour 1.000 cc. d'air inspiré.
CO₂ = Acide carbonique éliminé en cc. pour 1.000 cc. d'air expiré.

O₂ Cons. = Consommation d'oxygène en dizaines de cc. par minute.

D. Resp. = Débit respiratoire en litres-minute.

A → Mort = Injection lente et continue de NaCN (85 γ kg. minute).

tion d'expiration nous a montré, sitôt après l'injection de cyanure, une augmentation importante du débit respiratoire.

C'est ainsi que chez l'un de nos animaux, le débit par minute de la ventilation qui était primitivement

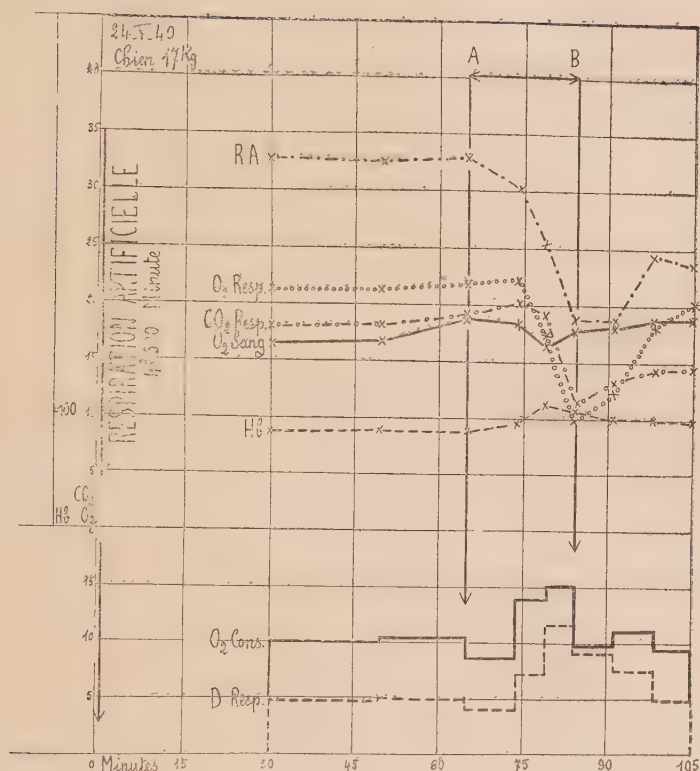


Fig. 13. — Asphyxie cyanhydrique par injection lente non mortelle. Augmentation des échanges en rapport avec l'hyperpnée cyanhydrique.

R. A. = Réserve alcaline en cc. pour 100 cc. de plasma.

O₂ Sang. = Oxygène sanguin en cc. pour 100 cc. de sang.

O₂ Resp. = Oxygène consommé en cc. pour 1.000 d'air inspiré.

CO₂ Resp. = Acide carbonique éliminé en cc. pour 1.000 cc. d'air expiré.

Hb. = Hémoglobine pour 100.

O₂ Cons. = Consommation d'oxygène en dizaines de cc. par minute.

D. Resp. = Débit respiratoire en litres-minute.

AB = Injection lente et continue de NaCN. 85 γ kg.-minute.

de 2 l. 80 est monté à 4 l. 32 au bout de 5 minutes pour atteindre 6 l. 48 et 9 l. 50 au bout de 10 et 15 minutes.

Avant l'injection, l'air expiré renfermait 1,35 % d'acide carbonique et 1,918 % d'oxygène ; ces proportions sont passées successivement à 1,40 et 1,84 % ; puis à 1,15 et 1,275 % et enfin à 0,9 et 0,9 %.

En tenant compte des débits de ventilation correspondants, la quantité d'acide carbonique éliminée par minute est passée de 37 cc. 2 avant l'injection à 60,5 ; 74,5 ; 85,5 (centimètres cubes) ; celle de l'oxygène à 52,7 ; 70,5 ; 82,6 ; et 85,5 (centimètres cubes).

L'intoxication par le cyanure s'accompagne donc contre toute prévision d'une augmentation des échanges respiratoires. Ce phénomène dure pendant toute la phase de l'hyperpnée, puis les échanges diminuant progressivement pour tomber aux environs de 30 % du chiffre de départ aux approches de la mort.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.

L'augmentation des échanges respiratoires durant la phase d'hyperpnée, augmentation qui porte à la fois sur l'acide carbonique et sur l'oxygène est un phénomène réel et non pas seulement apparent.

Le surplus de CO_2 dépasse en effet de beaucoup la quantité d'acide carbonique qui pourrait être fournie par la dissociation des bicarbonates ; l'hyperpnée provoque bien un certain abaissement de la réserve alcaline, mais cet abaissement ne correspond qu'à un dégagement d'une quantité d'acide carbonique très inférieure à l'excès de ce gaz éliminé par l'animal.

Une remarque analogue s'applique plus encore à l'oxygène. L'hémoglobine presque saturée dans le

sang artériel ne peut s'enrichir en effet que d'une très-faible quantité d'O₂, et cet enrichissement par son peu d'importance est incapable de rendre compte de l'augmentation considérable de la consommation d'oxygène durant la première phase de l'intoxication cyanhydrique.

L'hyperpnée cyanhydrique s'accompagne donc d'une augmentation réelle de la consommation d'oxygène et de la production d'acide carbonique ; il était intéressant de rechercher si cette accentuation des échanges respiratoires était particulière à l'intoxication cyanhydrique ou si elle était sous la dépendance de l'hyperpnée qui marque la première phase de cette intoxication.

Dans ce but, nous avons étudié l'influence de l'hyperpnée la plus simple, celle que réalise passivement l'augmentation de la ventilation pulmonaire au cours d'une respiration artificielle imposée. Or nous avons pu constater que cette hyperpnée passive s'accompagnait, elle aussi, d'une majoration de l'acide carbonique produit et de l'oxygène consommé. C'est ainsi que chez un de nos chiens choisi parmi les quatre que nous avons soumis à l'hyperventilation, le débit par minute qui était de 4 l. 200 a été élevé rapidement à 9 l. 600 et maintenu pendant 20 minutes. La quantité d'O₂ absorbée et de CO₂ éliminée qui était de 63 cc. 7 et de 50 cc. 5 à la minute, est montée pour l'oxygène à 133 cc., 115 cc., 112 cc. 50 ; et pour l'acide carbonique à 144 cc., 91 cc. 3, 83 cc. 6, au bout de 7, 15 et 21 minutes.

Quelle est la raison de l'augmentation des combustions chez l'animal en hyperpnée ? Il est probable que l'hyperventilation pulmonaire agit au même titre que

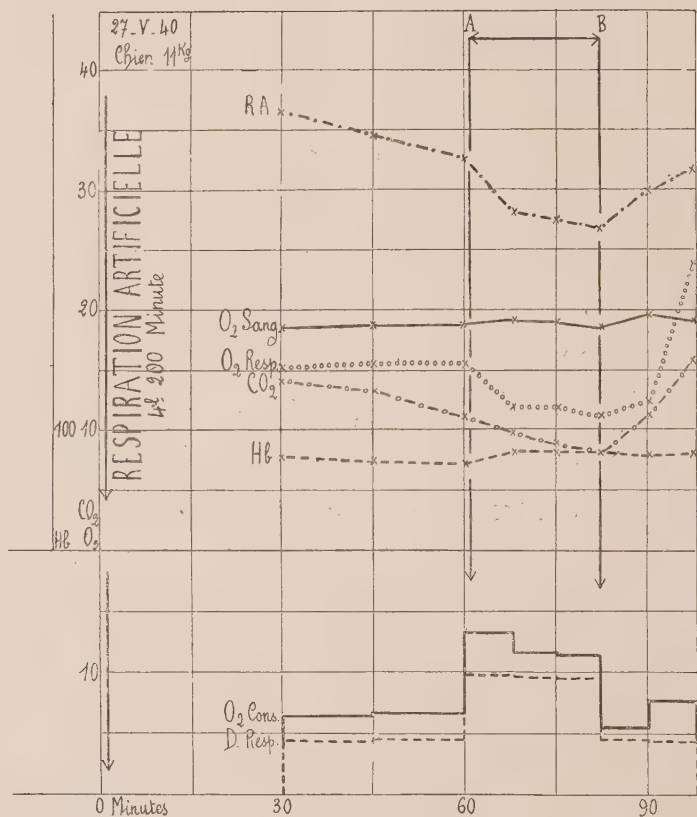


Fig. 14. — Echanges respiratoires au cours d'une augmentation de débit.

- R. A. = Réserve alcaline en cc. pour 100 cc. de plasma.
 O₂ Sang. = Oxygène sanguin en cc. pour 100 cc. de sang.
 O₂ Resp. = Oxygène consommé pour 1.000 cc. d'air inspiré.
 CO₂ = Acide carbonique éliminé pour 1.000 cc. d'air.
 Hb. = Hémoglobine pour 100.
 O₂ Cons. = Consommation d'oxygène en dizaines de cc. par minute.
 D. Resp. = Débit respiratoire en litres-minute.
 AB = Augmentation du débit respiratoire de 4 l. 200 à 9 l. 300-minute.

la polypnée thermique en provoquant le refroidissement de l'organisme. Ce refroidissement n'ayant ici aucun but utile est compensé par un excès de production de chaleur, d'où élévation de l'acide carbonique formé et de l'oxygène consommé. Dans le cas de l'intoxication cyanhydrique, l'hyperpnée est un phénomène actif et l'effort musculaire correspondant à l'intensité des mouvements respiratoires vient encore ajouter à la majoration des combustions.

En résumé : l'asphyxie cyanhydrique entraîne une diminution des échanges respiratoires, mais cette diminution est masquée et même renversée dans la première phase de l'intoxication, du fait de l'hyperpnée qui marque le début de l'asphyxie cyanhydrique.

C. — Mécanisme de l'intoxication cyanhydrique.

L'intoxication cyanhydrique se ramène comme nous l'avons vu à une asphyxie.

Cette asphyxie présente avec celle de l'intoxication oxycarbonée un caractère clinique commun : à savoir l'absence de cyanose, les victimes gardant jusqu'au bout un aspect rosé.

Cette analogie clinique pouvait laisser supposer une communauté de mécanisme, et l'on s'est demandé si l'acide cyanhydrique n'agissait pas au même titre que l'oxyde de carbone en bloquant la fonction respiratoire de l'hémoglobine.

En fait, on peut obtenir *in vitro* une fixation du ra-

dical cyanure sur le pigment sanguin sous forme de cyanhémoglobine ou plus exactement de cyanméthémoglobine : composé impropre à la respiration. Mais cette combinaison exige des concentrations en cyanure considérables, près de 100 fois supérieures à celles qui sont nécessaires pour entraîner la mort.

Tandis que dans l'intoxication oxycarbonée mortelle le sang renferme plus des $\frac{2}{3}$ de son hémoglobine à l'état d'hémoglobine oxycarbonée, dans l'intoxication cyanhydrique au contraire la mort survient avant que la cyanméthémoglobine ait atteint le taux décelable (Balthazard).

L'empoisonnement par le cyanure provoque donc l'asphyxie autrement que par l'atteinte de la fonction respiratoire de l'hémoglobine. On sait aujourd'hui qu'il s'agit d'une asphyxie essentiellement tissulaire, consistant dans l'impossibilité pour les cellules d'utiliser l'oxygène qui leur est normalement apporté par le sang.

La respiration tissulaire est un phénomène extrêmement complexe que les travaux modernes ont réussi à préciser. Elle représente une combustion lente à température peu élevée (combustion froide) nécessitant l'intervention de ferments activateurs.

La théorie mixte de Keillin, admise par Szent-Györgyi et par Bigwood, suppose une double activation :

— Activation de l'hydrogène du substrat par une déshydrase de Wieland.

— Activation de l'oxygène par une oxydase ou ferment respiratoire de Warburg.

L'hydrogène et l'oxygène activés n'entrent pas d'emblée en contact : entre les deux s'intercale une série de transporteurs intermédiaires, depuis les coferments au contact du substrat jusqu'au cytochrome qui reçoit l'oxygène activé.

Dans ce processus complexe, l'acide cyanhydrique a une action bien déterminée : il n'intervient pas sur

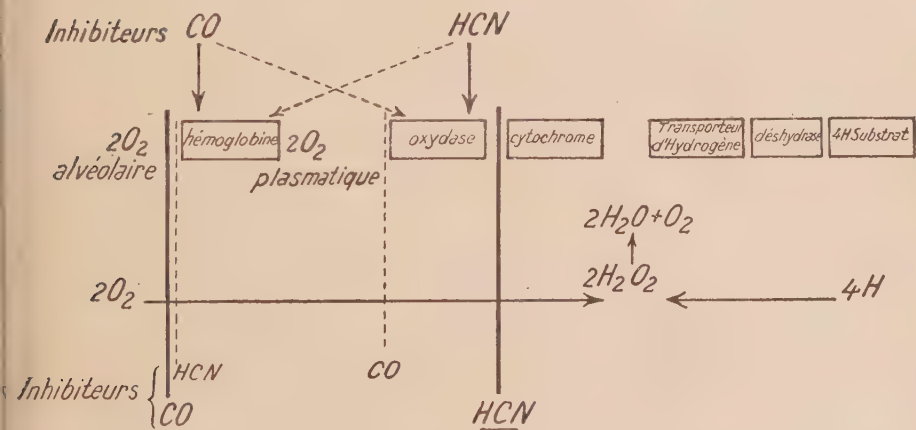


Fig. 15. — Mécanisme de l'asphyxie oxycarbonée et de l'asphyxie cyanhydrique.

En trait plein : action prédominante, en pointillé : action accessoire.

les déshydrases qui continuent à jouer leur rôle malgré les cyanures en milieu anaérobie si l'on offre à l'hydrogène activé un accepteur tel que le bleu de méthylène.

C'est sur l'oxydase que l'acide cyanhydrique porte son action inhibitrice : cette oxydase qui, d'après Warburg, est une hémime, mais reste capable d'activer et de capter de l'oxygène, cesse de pouvoir céder cet

oxygène actif au cytochrome réduit par les cyanures.

Ces données montrent l'opposition qui existe entre l'acide cyanhydrique et l'oxyde de carbone en tant qu'agent d'asphyxie. Le premier se comportant comme un poison de la respiration cellulaire et plus spécialement de l'oxydase de Warburg ; le second, comme un poison de l'hémoglobine. Cette opposition n'est toutefois vraie qu'au point de vue pratique et en première approximation. A concentration élevée en effet (une atmosphère environ) l'oxyde de carbone est capable de bloquer l'oxydase de Warburg et de l'empêcher d'activer l'oxygène, mais ce phénomène n'intervient pratiquement pas *in vivo*, la mort survenant par blocage de l'hémoglobine pour des concentrations cent fois plus faibles.

De son côté l'acide cyanhydrique peut agir sur l'hémoglobine, mais cette action réclame comme nous l'avons vu des concentrations bien supérieures aux concentrations mortelles.

Du point de vue théorique, l'oxyde de carbone et l'acide cyanhydrique interviennent donc sur la respiration par un double mécanisme semblable, mais du point de vue pratique, le mécanisme prédominant, le seul à considérer dans l'asphyxie *in vivo* est différent dans les deux cas.

ANTICYANURES

La mort survenant au cours de l'intoxication cyanhydrique est l'aboutissant de l'asphyxie ; mais avant de déclancher cette phase terminale, il existe une période plus ou moins longue pendant laquelle cette asphyxie est du type réversible ; c'est donc au cours de ce laps de temps que le traitement doit être entrepris dans l'espoir d'entraîner la guérison avant que des séquelles anatomiques aient eu le temps de s'établir.

Ce traitement se propose de transformer le cyanure en un composé inoffensif ou de l'immobiliser le temps nécessaire dans une combinaison peu toxique grâce à laquelle il pourra s'éliminer progressivement.

C'est ce que l'on essaie d'obtenir par l'emploi de certaines substances dénommées anticyanures.

Ces substances ressortissent à trois groupes :

a) Les *Composés soufrés* : notamment l'hyposulfite de soude, qui font passer les cyanures à l'état de sulfocyanures.

b) Les *Aldéhydes et les Cétones* : qui donnent naissance à des cyanhydrines peu toxiques.

c) Enfin les *Substances méthémoglobinisantes* ; qui permettent la fixation de l'acide cyanhydrique à l'état de cyanméthémoglobine.

I. — Composés sulfurés.

Plusieurs composés soufrés ont été proposés comme antidotes de l'intoxication cyanhydrique : la cystine, le glutathion, le tétrationate de soude, le soufre colloïdal, mais le plus important d'entre eux est l'hypo-sulfite de soude. Cette substance a été utilisée la première fois par Lang en 1895, puis par J. F. Heymans et Masoin en 1897.

Opérant sur le lapin, Lang démontra que l'hypo-sulfite en injections intra-veineuses avait une action préventive à l'égard de l'intoxication cyanhydrique, le cyanure étant introduit par voie buccale. Par contre, il n'obtint pas d'effet curatif vis-à-vis de l'empoisonnement cyanhydrique déjà constitué. Lang attribue l'action préventive de l'hypo-sulfite à la formation d'un sulfocyanate suivant la relation d'oxydation :



Les recherches de J. F. Heymans et Masoin ont confirmé celles de Lang en vérifiant l'action préventive et l'absence d'action curative du thiosulfate de soude. Cette même opinion fut adoptée par Verbrugges, par Meurice, par Dontas, par Teichmann et Nagel, par Fleury et Heubner, et plus récemment par C. Heymans et ses collaborateurs.

Par contre, Fühner (1919), de même que Bruzzo (1926) admettent une action curative de l'hyposulfite de soude. Hug sans être aussi affirmatif et tout en

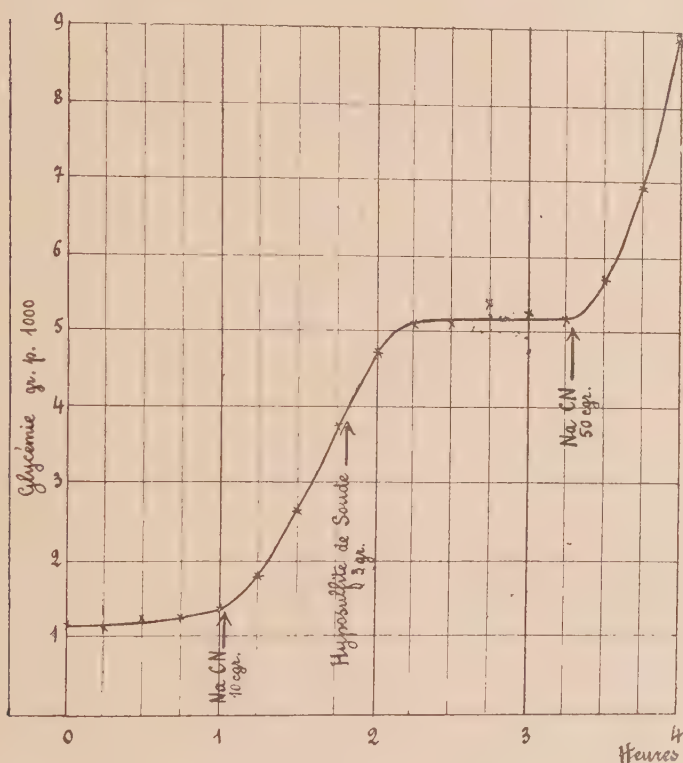


Fig. 16. — Perfusion du foie isolé d'un chien avec du sang homologué défibriné.

Hyperglycémie considérable sous l'influence de 0 gr. 10 de cyanure de sodium ajouté au sang circulant.

L'adjonction de 3 grammes d'hyposulfite de soude arrête rapidement la montée de l'hyperglycémie qui reprend ensuite sous l'influence d'une dose massive de cyanure (0 gr. 50).

insistant sur l'effet surtout préventif du thiosulfate de soude ne rejette pas d'une façon catégorique la possibilité d'une action curative.

La question a été reprise par N. Fiessinger,

H. Bénard, F. P. Merklen et leurs collaborateurs.

Au cours des expériences de circulation artificielle, l'effet curatif de l'hyposulfite de soude est indiscutable, alors même que cette substance est introduite tardivement dans le sang circulant : trois-quarts d'heure après celle du cyanure. C'est ainsi qu'au cours de la perfusion du foie, Fiessinger, Bénard, Courtial et Dermer ont vu reprendre sous l'influence de l'hyposulfite de soude la combustion de l'alcool inhibée par le cyanure.

De même, la glycogénolyse déclanchée dans le foie par l'asphyxie cyanhydrique s'arrête sous l'action du thiosulfate de soude.

Ces expériences montrent que l'intoxication cyanhydrique au niveau de certains tissus comme le foie reste longtemps réversible puisqu'elle peut être conjurée par l'administration tardive d'hyposulfite de soude.

Par contre, chez l'animal entier il en sera tout autrement, et l'effet curatif du thiosulfate de soude reste très limité ou discutable. Même introduit d'une façon rapide dans les veines de l'animal intoxiqué, l'hyposulfite ne permet qu'exceptionnellement de conjurer l'issue fatale.

Sur neuf chiens que nous avons nous-même étudiés à ce point de vue, huit fois la mort est survenue dans les délais habituels, une seule fois le thiosulfate de soude injecté une minute quarante-cinq secondes après l'injection de cyanure nous a paru écarter momentanément la mort.

Nous pensons donc que l'hyposulfite exerce à

l'égard du cyanure une action neutralisante, mais que cette action est trop lente pour intervenir d'une façon efficace à titre curatif dans l'intoxication de l'animal entier. Néanmoins, comme l'a montré Hug, l'hypo-sulfite peut avoir une action non négligeable lorsqu'on l'associe à d'autres anticyanures.

II. — Les aldéhydes et les cétones.

Les aldéhydes et les cétones peuvent se combiner, comme l'a montré il y a un siècle Winkler, à l'acide cyanhydrique pour former des cyanhydrines de faible toxicité.

Parmi les aldéhydes, on a surtout utilisé comme antidote du cyanure certains sucres réducteurs, notamment le glucose.

Bougault et Perrier ont montré qu'on pouvait neutraliser les cyanures par le miel. Saint-Rat ajoutant 5 grammes de cyanure à 250 grammes de vin de Porto renfermant une vingtaine de grammes de glucose, a vu disparaître 70 % du toxique après deux heures et demi de contact. Il attribue à l'action du glucose l'échec de la tentative d'intoxication de Raspoutine par le cyanure. A vrai dire l'action antidote du glucose à l'égard de l'intoxication cyanhydrique reste très discutée.

Parmi les cétones celle qui a rencontré la plus grande faveur est la dioxyacétone proposée par Forst contre l'empoisonnement par les cyanures. D'après cet auteur une injection intraveineuse de 10 cc.

d'une solution de dioxyacétone à 20 % protège parfois le lapin contre 4 à 12 doses mortelles d'acide cyanhydrique poussées 3 à 8 minutes plus tard dans les veines. L'action curative est beaucoup plus douteuse, bien qu'on puisse observer une certaine augmentation de la durée de la survie. D'après Forst la dioxyacétone exercerait son action protectrice d'une façon très complexe : probablement en empêchant ou retardant la syncope respiratoire.

III. — Substances méthémoglobinisantes.

L'acide cyanhydrique peut comme nous l'avons dit se fixer sur la méthémoglobine pour former une cyanméthémoglobine peu toxique. On conçoit donc qu'on ait cherché à utiliser les substances méthémoglobinisantes comme antidotes des cyanures.

Parmi ces substances, deux ont surtout été employées. *Le bleu de méthylène, et les nitrites.*

Le bleu de méthylène avait paru jusqu'alors justifier son emploi par sa possibilité de fixer de l'hydrogène en passant à l'état de leuco-dérivé.

In vitro le bleu de méthylène est couramment utilisé en anaérobiose comme accepteur d'hydrogène et l'on sait que les fermentations anaérobies en présence de bleu de méthylène ne sont pas inhibées par les cyanures. On pourrait donc espérer qu'au cours de l'asphyxie cyanhydrique le bleu de méthylène put remplacer l'oxygène devenu inutilisable dans son rôle d'accepteur d'hydrogène.

Quelques résultats heureux ont été obtenus par Geiger par des injections intra-veineuses de 50 à 100 cc. de bleu de méthylène à 1 %.

Comme l'a montré Hug, il est vraisemblable que le bleu de méthylène n'intervient pas dans ces cas favorables comme accepteur d'hydrogène mais bien comme substance méthémoglobinisante.

C'est en tant qu'agent méthémoglobinisant qu'ont été utilisés les *nitrites* : nitrite de soude et nitrite d'amyle.

Comme pour l'hyposulfite, l'action anticyanure du *nitrite de soude* est indiscutable dans les expériences de perfusion artificielle du foie. Comme l'ont montré H. Bénard, Mlle Tissier, Dermer et Péquignot : 10 centigrammes de nitrite de soude ajoutés à un litre de sang environ suffisent au cours d'une perfusion du foie à neutraliser l'action asphyxique de 4 centigr. de cyanure, même lorsque le toxique a été introduit 3/4 d'heure auparavant.

Mais on sait que sur l'animal entier l'asphyxie cyanhydrique est beaucoup plus difficilement réversible, et ce sont surtout des effets préventifs qui ont pu être mis en évidence. Chez le chien : 2 centigr. de nitrite de soude par kilo en injection intra-veineuse protègent contre 4 doses mortelles. Avec cette quantité de nitrite de soude on peut estimer que 30 à 40 % de l'hémoglobine sont passés à l'état de méthémoglobine.

IV. — Association du nitrite de soude et de l'hyposulfite de soude.

Dans les travaux récents Hug a proposé d'associer le nitrite de soude et d'hyposulfite de soude dans la lutte contre l'intoxication cyanhydrique.

Le nitrite de soude agit d'une façon immédiate en permettant la formation d'une cyanméthémoglobine, mais ce composé facilement dissociable restitue lentement le poison cyanhydrique d'où l'utilité de l'hyposulfite de soude dont l'effet plus lent, mais plus définitif, complètera heureusement l'action antidote rapide mais temporaire du nitrite de soude.

Chez le chien, Hug a pu neutraliser six doses mortelles d'acide cyanhydrique par des injections intra-veineuses associées de nitrite-hyposulfite de soude (nitrite 1 cg. par kilo, hyposulfite : 50 cg. par kilo, 30 à 60 secondes plus tard).

Chez l'homme, Hug conseille la technique suivante : si le sujet respire encore, on lui fait inhaler tout d'abord le contenu d'une ampoule de nitrite d'amyle, tandis qu'on prépare immédiatement le nécessaire pour une injection intra-veineuse de nitrite de soude. Le nitrite de soude conservé en ampoule sous forme de solution stérile à 2 % est introduit dans les veines à la dose de 5 à 10 cc. Trente à soixante secondes plus tard on injecte toujours dans les veines 10 à 20 cc. d'hyposulfite de soude à 30 %. Cette double injection peut être répétée de demi-

heure en demi-heure jusqu'à concurrence d'une dose globale de 1 gramme de nitrite de soude.

Une évolution heureuse dans un cas d'intoxication humaine, traité par cette méthode, a été obtenue par Vianu, Cagnoli et Cendar.

Evidemment il va sans dire que cette médication spécifique ne doit pas faire négliger le traitement commun à toutes les asphyxies à savoir : la respiration artificielle, les inhalations de carbogène, les injections de lobéline, caféine, camphre, enfin tous les stimulants respiratoires et cardiaques qui doivent être également pratiqués d'urgence.

EXPÉRIENCES

Nous reproduisons ici le compte rendu de quelques-unes de nos expériences les plus significatives, concernant les modifications respiratoires et cardiovasculaires observées sur les tracés obtenus chez nos chiens en expérience.

Nous envisagerons successivement les résultats donnés par :

Ecrasement de la trachée,
Injections de NaCN à faible dose,
à forte dose.

I

ÉCRASEMENT SIMPLE DE LA TRACHÉE

Expérience du 6 novembre 1939.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

L'hyperpnée accompagnée de polypnée débute à la 25^e seconde suivie d'une hyperpnée avec bradypnée à la 180^e seconde. L'apnée apparaît à la 300^e seconde, et dure 115 secondes. Cette apnée est suivie d'une hyperpnée avec bradypnée pendant 50 secondes ; puis enfin d'apnée définitive.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Bradycardie progressive, mais en retard sur l'hyperpnée ; importante après 50 secondes. Baisse de la tension artérielle pendant 50 secondes. Puis augmentation progressive de la tension artérielle avec persistance de la bradycardie. Le maximum de la tension artérielle apparaît au bout de 250 secondes à partir de l'écrasement.

Valeur de l'hypertension : 4 centimètres.

A partir de la 250^e seconde persistance et accentuation de la bradycardie avec diminution progressive de la tension artérielle (T. A.). Persistance de la bradycardie et élévation transitoire de la tension artérielle au moment de la reprise respiratoire. A la 480^e seconde accélération cardiaque, légère réélévation de la tension artérielle sans reprise respiratoire. A la 510^e seconde tachycardie avec chute progressive de la tension artérielle jusqu'à la mort.

Expérience du 8 novembre 1939.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Hyperpnée avec tachypnée à partir de la 90^e seconde. A partir de la 240^e seconde ralentissement des mouvements respiratoires qui s'arrêtent à la 270^e seconde.

Apnée définitive, avec deux légers mouvements respiratoires à la 480^e seconde.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Bradycardie avec élévation de la tension différentielle (T. D.) s'installant progressivement et battant son plein à la 120^e seconde. Augmentation progressive de la T. A. avec

persistance de la bradycardie jusqu'au moment de l'apnée. La valeur de l'hypertension artérielle est de 6 centimètres. A partir de ce moment diminution mais néanmoins persistance de la bradycardie avec baisse progressive de la T. A. et diminution progressive de la T. D. jusqu'à la mort.

Expérience du 4 décembre 1939.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Tachy- et hyperpnée nettes à partir de la 60^e seconde. Bradypnée à partir de la 216^e seconde. Apnée à la 294^e seconde. Reprise de la respiration à la 375^e seconde. Nouvelle apnée à la 462^e seconde.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Bradycardie et augmentation de la T. D. progressivement mais très nettement à la 120^e seconde. Augmentation légère de la pression jusqu'à la 70^e seconde sans bradycardie notable jusqu'à ce moment. A partir de la 120^e seconde, élévation progressive de la T. A. qui atteint son maximum au moment de la première apnée. La valeur de l'hypertension est de 7 centimètres. A partir de ce moment persistance de la bradycardie avec très légère baisse jusqu'au moment de la reprise respiratoire. A ce moment accentuation de la bradycardie et diminution de la T. A. jusqu'à la 490^e seconde, c'est-à-dire un peu après la fin de la reprise respiratoire. A ce moment, tachycardie, reprise transitoire de la respiration puis tachycardie jusqu'à la mort.

Expérience du 6 décembre 1939.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Apnée immédiate dès la 4^e seconde après l'écrasement de la trachée jusqu'à la 80^e seconde. A partir de ce moment reprise respiratoire d'amplitude ordinaire, de fréquence normale, sauf pour la fin de cette reprise où les mouvements se ralentissent. Arrêt de cette reprise à la 218^e seconde. A partir de la 336^e seconde, 3 mouvements respiratoires isolés puis nouvelle apnée.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Tachycardie pendant l'apnée initiale avec très légère élévation de la T. A. Au moment de la reprise respiratoire, *bradycardie* avec grande T. D. et augmentation de la pression. Le maximum de la pression se trouvant un peu avant le milieu de la reprise respiratoire. La valeur de cette hypertension artérielle est de 3 centimètres. A partir de la 180^e seconde accélération cardiaque avec diminution progressive irrégulière de la pression.

Expérience du 15 novembre 1939.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Polypnée légère avec légère augmentation d'amplitude jusqu'à la 235^e seconde. Ralentissement, quelques mouvements respiratoires, puis apnée complète à partir de la 324^e seconde. Légers mouvements respiratoires entre la 395^e et la 400^e seconde. Petits mouvements respiratoires à la 684^e seconde jusqu'à la mort.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Légère bradycardie avec augmentation de la T. D. à partir de la 72^e seconde. Légère baisse de la T. A. jusqu'à la 186^e seconde. Augmentation de la T. D. Valeur de la T. A. : 1 centimètre. Plateau pendant 180 secondes. Légère diminution de la T. D., légère élévation de la T. A. dont le maximum se place à la 282^e seconde mais qui reste inférieur à la T. A. initiale. La valeur de la T. A. est de — 2 centimètres.

Baisse régulière de la T. A. jusqu'à la 726^e seconde. A ce moment augmentation transitoire de la T. A. avec tachycardie, puis baisse rapide de la T. A. jusqu'à la mort.

Expérience du 8 décembre 1939.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Apnée 3 secondes après l'écrasement de la trachée. Reprise respiratoire à la 198^e seconde, cette reprise dure jusqu'à la 336^e seconde avec des mouvements sensiblement normaux. Puis petite apnée de 10 secondes ; 1 mouvement respiratoire, petite apnée de 20 secondes, 1 mouvement respiratoire et apnée définitive.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Tachycardie au bout de la 3^e seconde coïncidant avec le début de l'apnée. Chute transitoire de la T. A. puis élévation au taux initial. Plateau jusqu'à la 78^e seconde, légère élévation jusqu'à la 144^e seconde. A partir de ce moment ralentissement et augmentation progressifs de la T. D. particulièrement manifestes à partir de la reprise respiratoire à la 198^e seconde. Au moment de la reprise respiratoire, bradycardie, élévation de la T. A. et augmentation de la T. D.

Oscillations irrégulièrement ascendantes avec maximum de la courbe un peu après le dernier mouvement respiratoire à la 396^e seconde.

La valeur de la T. A. est de 9 centimètres.

Chute de la T. A. Diminution de la bradycardie pendant 102 secondes. Plateau pendant 120 secondes avec bradycardie de plus en plus accentuée. Elévation transitoire de la T. A. avec tachycardie puis baisse rapide de la T. A. jusqu'à la mort.

Expérience.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Apnée immédiate durant 70 secondes entrecoupée de petites ébauches respiratoires, ultérieurement tachypnée et hyperpnée se terminant par quelques respirations ralenties jusqu'à la 200^e seconde ; reprise respiratoire pendant 38 secondes et apnée terminale.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Tachycardie pendant la durée de l'apnée avec légère hypertension. Au moment de la première reprise respiratoire, bradycardie progressive avec augmentation de la T. D., élévation de T. A. dont le maximum se trouve vers la fin de la reprise respiratoire.

La valeur de l'hypertension artérielle est de 7 centimètres.

Plateau irrégulier pendant environ 70 secondes après la fin de la première reprise respiratoire, puis diminution de la bradycardie avec baisse progressive de la T. A. Au moment de la deuxième reprise respiratoire augmentation de la bradycardie avec augmentation transitoire de la T. A.

Expérience du 15 décembre 1939.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Apnée relative pendant 20 secondes, tachypnée et hyperpnée avec ralentissement terminal jusqu'à la 207^e seconde. Apnée. Respirations isolées à la 420^e et à la 450^e seconde.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Tachycardie avec tendance à la hausse pendant 30 secondes. Installation progressive de la bradycardie avec augmentation progressive de la T. D. Plateau de la T. A. pendant presque toute la durée de l'hyperpnée. La valeur de cette hypertension est de 4 centimètres. Vers la fin de l'hyperpnée au moment de la bradypnée, la bradycardie persiste avec grande T. D. et élévation de la T. A. Le maximum de la T. A. se place vers la 230^e seconde. L'hypertension artérielle atteint à ce moment 8 centimètres. A partir de ce moment persistance de la bradycardie, mais fléchissement de la T. A. qui retombe au chiffre initial vers la 360^e seconde. Remontée transitoire un peu avant la reprise des mouvements respiratoires isolés, puis accélération cardiaque, diminution de la T. D., chute de la T. A.

Expérience du 2 novembre 1939.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Tachypnée sans hyperpnée au bout de 18 secondes. Vers la fin de cette tachypnée apparaît de la bradypnée. Apnée à partir de la 235^e seconde. Un mouvement respiratoire isolé à la 360^e seconde. Reprise respiratoire à la 409^e seconde avec bradypnée. Arrêt à la 504^e seconde.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Bradycardie et augmentation de la T. D. à partir de l'hyperpnée ; augmentation progressive de la T. A. dont le maximum se situe à la 130^e seconde. La valeur de la T. A. est de 6 centimètres. Persistance de la bradycardie avec baisse progressive de la T. A., puis élévation transitoire un peu avant la reprise respiratoire. Plateau irrégulier durant cette reprise, puis accélération cardiaque et effondrement de la T. A.

Expérience du 3 novembre 1939.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Hyperpnée et tachypnée à partir de la 12^e seconde. Persistance de cette hyperpnée avec bradypnée terminale jusqu'à la 180^e seconde. Apnée. Trois mouvements respiratoires isolés entre la 364^e et la 366^e seconde. Apnée.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Bradycardie progressive avec accentuation progressive de la T. D., mais sans élévation de la T. A. jusqu'à la fin de l'hyperpnée. Au moment de l'apnée il se produit outre la bradycardie, une grosse T. D., une élévation de la T. A. avec maximum à la 240^e seconde. Valeur de l'hypertension artérielle : 3 centimètres. Persistance de la bradycardie et de la T. D. et chute de la T. A. Relevé transitoire un peu avant la reprise des trois mouvements isolés. Accélération cardiaque, diminution de la T. D., effondrement de la T. A.

Expérience du 24 janvier 1940.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Apnée relative pendant 18 secondes. Tachypnée sans hyperpnée, puis ralentissement respiratoire, le tout jusqu'à la 230^e seconde. Apnée.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Tachycardie sans modification notable de la T. A. pendant 10 secondes, puis bradycardie progressive, élévation de la T. D. avec plateau irrégulier au niveau de la T. A. initiale jusque vers la fin de la tachypnée, c'est-à-dire jusqu'à la 180^e seconde, à partir de ce moment : accentuation de la T. D. avec très faible élévation de la T. A. Valeur de cette hypertension artérielle : 2 centimètres. Le maximum de cette T. A. se situe à la 240^e seconde. Puis diminution lente de la T. D. avec baisse progressive de la T. A. Pas de tachycardie finale.

Expérience du 28 février 1940.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Hyperpnée immédiate qui s'accompagne rapidement de polypnée. Puis courte phase de bradypnée jusqu'à la 206^e seconde. Apnée. Reprise de quatre mouvements respiratoires espacés à partir de la 326^e seconde jusqu'à la 378^e seconde. Apnée.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Bradycardie progressive. Plateau jusque vers la 60^e seconde. Elévation progressive de la T. A. avec maximum

à la fin de l'hyperpnée, c'est-à-dire à la 205^e seconde. Valeur de l'hypertension artérielle est de 10 centimètres.

A partir de ce moment, diminution de la bradycardie, de la T. D. et baisse de la T. A. Relevé de la T. A. et de la bradycardie un peu avant la reprise des mouvements respiratoires et pendant ceux-ci. Puis diminution de la T. D. et effondrement de la T. A.

II

INJECTIONS DE CYANURE

I. — Cyanure injecté à faible dose.

Expérience du 21 décembre 1939.

Chien soumis à la respiration artérielle.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Après l'injection, à la 6^e seconde apparaît l'hyperpnée qui dure 10 secondes. A la 280^e seconde, respirations amples, espacées, de façon durable. Apnée (respiration artificielle).

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Bradycardie et hypertension artérielle en même temps que l'hyperpnée mais moins durable qu'elle. Baisse de la T. A. Plateau en légère hypotension artérielle avec grosse T. D. jusqu'à la 180^e seconde. Tachycardie avec élévation de la T. A. qui reprend son chiffre normal vers la 290^e seconde et s'y maintient en plateau.

Expérience du 8 mars 1940.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Apparition de l'hyperpnée 8 secondes après l'injection. Cette hyperpnée dure 36 secondes, suivie d'une apnée de 30 secondes. Puis 4 respirations violentes sur une durée de 17 secondes. Apnée qui dure 60 secondes, puis hyperpnée de 30 secondes. Apnée de 54 secondes suivie d'une respiration isolée. Apnée de 90 secondes, enfin reprise régulière des respirations amples et espacées distantes de 5 à 7 secondes.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Bradycardie dès le début de l'hyperpnée. Hypertension artérielle pendant la première hyperpnée. Légère diminution de la T. A. A partir de la deuxième hyperpnée, augmentation progressive de la T. D. aboutissant à un plateau avec énorme T. D., puis nouvelle diminution de la T. D. Longueur totale de ce fuseau horizontal, d'environ 240 secondes. Disparition de la bradycardie. Plateau légèrement incliné un peu en dessous de la T. A. initiale avec ondulations et de temps à autre, courtes phases de bradycardie avec hypertension artérielle en clocher. Au bout de 1.300 secondes, respiration ample, ralentie, T. A. remonte à sa valeur initiale avec de fortes oscillations respiratoires.

Expérience du 11 mars 1940.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Après l'injection de NaCN l'hyperpnée ayant débuté dès la 5^e seconde dure 50 secondes, puis on note pendant les 12 secondes qui suivent des mouvements respiratoires

faibles mais sans apnée. Reprise de l'hyperpnée pendant 70 secondes, respiration assez ample. Sur ce tracé respiratoire tranchent quelques respirations amples isolées.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Apparition de la bradycardie dès le début de l'hyperpnée sans hypertension artérielle initiale. Au bout de 50 secondes montée légère et progressive de la T. A. Au bout de 110 secondes, plateau avec grosse T. D. et bradycardie nettement au-dessus de la T. A. initiale. A partir de 640 secondes la bradycardie persiste avec grosse T. D. mais la T. A. est revenue à la normale.

Expérience du 31 janvier 1940.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

L'hyperpnée débute 6 secondes après l'injection cyanhydrique et dure 20 secondes, suivie d'une apnée de 12 secondes puis on note 5 respirations isolées, rapprochées, dont la première est forte. Apnée de 190 secondes. Reprise de respirations d'abord irrégulières puis régulières, très amples, bigéminées pendant 520 secondes.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Bradycardie s'accompagnant d'hypertension artérielle pendant l'hyperpnée, puis hypotension artérielle transitoire, relevé un peu au-dessus de la T. A. initiale puis augmentation progressive de la T. D. avec légère diminution de la T. A. pendant 50 secondes. Plateau pendant 60 secondes, légère élévation puis baisse progressive pendant 60 secondes. A partir de la reprise respiratoire, plateau un

peu au-dessous de la T. A. initiale avec conservation de la bradycardie et d'une forte T. D. A partir de la 420^e seconde diminution de la T. D., chute de la T. A. pendant 25 secondes et plateau à 4 centimètres environ au-dessus de la tension initiale, sans bradycardie. A partir de la 648^e seconde, reprise de la bradycardie avec grosse T. D. irrégulière.

Expérience.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Début de l'hyperpnée 6 secondes après l'injection de cyanure, cette hyperpnée dure 25 secondes et est suivie d'une apnée de 185 secondes, puis reprise progressive des mouvements respiratoires qui restent amples, jusqu'à l'arrêt du cylindre.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Bradycardie dès le début de l'hyperpnée, grosse T. D. et légère descente de la T. A. Au moment de la reprise de la respiration, relevé de la T. A., puis diminution progressive de la bradycardie et de la T. D. avec baisse très lente de la T. A. Puis tachycardie. Continuation de la baisse, et enfin mort.

Expérience du 23 février 1940.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Début de l'hyperpnée 7 secondes après l'injection de NaCN, l'hyperpnée très importante, dure 40 secondes, suivie d'une hyperpnée de moyenne importance, persiste pendant 90 secondes, puis respiration très régulière jusqu'à la 580^e seconde (arrêt du cylindre).

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Bradycardie, hypertension artérielle pendant la grosse hyperpnée durant 25 secondes. Plateau pendant 20 secondes. Montée pendant 30 secondes, puis long plateau bien horizontal légèrement au-dessus de la pression initiale avec forte T. D. jusqu'à l'arrêt du cylindre.

CONCLUSION.

A la bradycardie correspond souvent (4 fois sur 6) une hypertension artérielle, mais cette bradycardie n'est pas d'origine sinusale, car dans ce cas l'on aurait observé une hypotension artérielle.

II. — Cyanure injecté à forte dose.

Expérience du 11 octobre 1939.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

L'hyperpnée débute 12 secondes après l'injection de NaCN et dure 23 secondes, cette hyperpnée est suivie de reprise respiratoire mais sous forme de mouvements respiratoires isolés apparaissant à la 168^e, à la 236^e, à la 288^e, à la 305^e, et enfin à la 400^e seconde.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Bradycardie, baisse progressive de la T. A. avec réduction différentielle. Légère reprise de la T. A. et de la T. D. au bout de 265 secondes et durée de 55 secondes. Quelques pulsations énergiques. Effondrement rapide de la T. A. Quelques pulsations isolées.

Expérience du 4 mars 1940.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Début de l'hyperpnée à la 6^e seconde après l'injection et durée de cette hyperpnée pendant 36 secondes, reprise respiratoire à la 116^e seconde pour une durée de 28 secondes.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Bradycardie, baisse transitoire de la T. A. pendant l'hyperpnée. Elévation et plateau de la T. A. avec grosse T. D. A la 130^e seconde, diminution de la T. D. et 30 secondes plus tard chute rapide de la T. A.

Expérience du 13 mars 1940.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

12 secondes après l'injection de NaCN, hyperpnée qui dure 30 secondes, suivie d'une apnée, puis reprise respiratoire à la 11^e seconde pour une durée de 36 secondes, puis quelques mouvements respiratoires isolés et enfin apnée.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Bradycardie, poussée d'hypertension artérielle. Légère hypotension artérielle suivie d'une élévation tensionnelle. Au bout de 60 secondes, plateau avec grosse T. D. Après 160 secondes diminution de la T. D. et baisse progressive de la T. A.

Expérience du 8 avril 1940.

L'animal ici est soumis à la respiration artificielle.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Au cours de cette expérience elles sont nulles, en effet on n'observe pas d'hyperpnée, l'apnée et les reprises respiratoires ne peuvent être appréciées.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Au bout de 100 secondes, bradycardie. Grosse T. D. La T. A. reste en plateau. Au bout de 300 secondes hypertension artérielle pendant 40 secondes, puis diminution de la bradycardie et baisse lente de la T. A.

Expérience du 15 avril 1940.

Respiration artificielle au cours de cette expérience.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Hyperpnée au bout de la 25^e seconde pour une durée de 25 secondes. Sur le tracé on ne peut apprécier les reprises respiratoires.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Au bout de 25 secondes, bradycardie. Légère hypertension artérielle durant la polypnée (environ 25 secondes). Plateau 140 secondes avec grosse T. D. Ultérieurement grosse diminution de la T. D. et chute progressive de la T. A.

Expérience du 17 avril 1940.

Autre chien soumis à la respiration artificielle au cours de l'expérience.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

A la 15^e seconde apparition de l'hyperpnée qui dure 25 secondes, on ne peut constater ni l'apnée ni les reprises respiratoires.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Bradycardie et hypertension artérielle transitoire au bout de 15 secondes pendant la durée de la polypnée. Légère baisse de la T. A. à la fin de la polypnée, puis élévation transitoire et enfin chute progressive de la T. A. sans plateau.

Expérience du 19 avril 1940.

Ici encore respiration artificielle.

MODIFICATIONS RESPIRATOIRES.

Dès la 12^e seconde, hyperpnée qui dure 25 secondes, puis sur le tracé mouvements respiratoires réguliers dus à la respiration artificielle.

MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

Bradycardie, hypertension artérielle et grosse T. D. débutant avec la polypnée et durant un peu plus longtemps qu'elle. Persistance de la grosse T. D. avec très légère chute de la T. A. jusqu'à la 180^e seconde. Puis diminution de la T. D. et baisse lente de la T. A.

CONCLUSIONS

I. — *L'injection de NaCN* dans la veine saphène du chien détermine chez cet animal des troubles respiratoires et cardiaques rappelant ceux de l'asphyxie commune.

a) *Du point de vue respiratoire*, l'injection de Cyanure provoque tout d'abord une hyperpnée bientôt suivie d'une apnée avec reprise terminale de quelques mouvements respiratoires avant la mort.

La syncope respiratoire précède de plusieurs minutes l'arrêt définitif des battements cardiaques.

b) *Du point de vue cardio-vasculaire*, le premier effet de l'intoxication cyanhydrique est une élévation de la pression artérielle accompagnée de bradycardie ; au bout d'une minute et demie à deux minutes, c'est-à-dire en pleine phase d'apnée, la tension artérielle baisse progressivement tandis que le cœur est toujours ralenti. Vers la troisième ou quatrième minute, les battements cardiaques s'accélèrent progressi-

vement, la tension artérielle s'effondre et la mort survient trente à quarante secondes après le début de cette phase terminale de tachycardie.

II. — Sans exclure l'intervention directe du radical CN sur le centre respiratoire, des recherches récentes permettent d'attribuer la dyspnée cyanhydrique à une *action réflexe* issue de la région sino-carotidienne et plus exactement du glomus caroticum.

III. — On sait que l'asphyxie cyanhydrique est due à une *inhibition de la respiration tissulaire*.

Ce phénomène est très facile à mettre en évidence dans des expériences *in vitro*, notamment par la technique des perfusions.

Nous avons étudié sur l'animal entier les modifications des échanges respiratoires au cours des intoxications aiguës et des intoxications lentes par le NaCN.

Durant la phase d'hyperpnée, on observe contre toute attente une augmentation de l'oxygène consommé et de l'acide carbonique exhalé. Ce phénomène paradoxal est en rapport direct avec l'exagération de la ventilation comme le montrent les expériences d'hyperpnée passive par respiration artificielle.

Ce n'est que dans les dernières phases de l'intoxication aiguë, chez l'animal soumis à la respiration artificielle, qu'on voit diminuer les échanges respiratoires d'une façon progressive aux approches de la mort.

IV. — *L'hyposulfite de soude* dont l'action anticyanure est si nette dans les expériences *in vitro* ne nous a pas paru doué d'efficacité dans le traitement de l'asphyxie cyanhydrique de l'animal entier.

Vu : Le Président de la thèse,
H. BÉNARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions de
Recteur de l'Académie de Paris;

MAURAIN.

Vu : le Doyen,
A. BAUDOUIN.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBEOUD. — Deux cas d'intoxication grave causée par une désinfection au gaz cyanhydrique. *Revue Méd. de la Suisse Romande*, t. LIII, n° 2, 25 février 1933.
- BALTHAZARD. — *Précis de Médecine légale*. J.-B. Baillière.
- BARRON (E. S. G.) et HAMBURGER (M.). — *J. Biol. Chem.*, t. XCVI, 1932, p. 299.
- BÉNARD (H.). — Le sinus carotidien, in *Problèmes actuels de Path. Méd.*, III, Masson et C^{ie}, 1934.
- Hyperglycémie au cours de la perfusion du foie. *Bull. Acad. Méd.*, séance du 5-XI-40, t. 123.
- *Problèmes actuels de Biologie générale et de Pathologie expérimentale*. Masson et C^{ie}, 1939.
- BÉNARD (H.) et MERKLEN (F.-P.). — Le corpuscule carotidien (glomus caroticum). *Ann. Thér. Biol.*, 15-I-1935, n° 4, p. 367-377.
- Recherches sur l'intoxication cyanhydrique. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*. Séance du 20-XI-1936, n° 32.
- BÉNARD (H.), TISSIER (M.), DERMER (L.), BAREILLIER (G.) et PÉQUIGNOT (H.). — Hyperglycémie au cours de la perfusion asphyxique du foie. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXIX, séance du 26-XI-38.
- Hyperglycémie asphyxique par réduction du débit circulatoire au cours de la perfusion du foie. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXX, séance du 25-III-39.

- BROOKS. — Effects of Methylene blue on CN and CO poisoning. *Proc. Soc. Exp. biol.*, 1932, t. XXIX, p. 1228-1229.
- BUZZO (A.). — *La Prensa Medica Argentina*, t. XIII, 1926, p. 354 et t. XVIII, 1932, p. 1084.
- BUZZO (A.) et CARRATALA (R. E.). — L'association nitrite d'amyle-hyposulfite de soude dans le traitement de l'intoxication déterminée par le cyanure de potassium. *Semana Medica de Buenos-Aires*, t. XL, n° 49, 7-XII-1933.
- CALATRONI. — Action du cyanure de potassium et de l'hypo-sulfite de sodium sur le têtard de *Buffo Marinus*. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. XCIX, p. 2007.
- CAMUS (L.), BÉNARD (H.) et MERKLEN (F.-P.). — L'action du cyanure de potassium sur la respiration chez le chien. Centres nerveux respiratoires et zones réflexogènes sino-carotidiennes. *C. R. Soc. Biol.*, séance du 10-II-1934, t. CXV, p. 614-618.
- Rôle respectif du renflement carotidien et du glomus caroticum dans la sensibilité du sinus carotidien aux excitants mécaniques et aux excitants chimiques. *C. R. Soc. de Biol.*, séance du 21-IV-1934, t. CXV, p. 1626-1629.
- COURY (A.). — La dyspnée du cyanure de mercure ; dyspnée cyanhydrique. *Presse méd.*, 1928, n° 23.
- DAUTREBANDE. — *Les gaz toxiques*. Masson, 1933, ch. IV, p. 207-213.
- DERMER (L.). — Recherches sur la perfusion du foie. *Thèse de Méd.*, Paris, 1935.
- DONTAS (S.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.*, t. LIX, 1908, p. 430.
- EULER (U. S. von). — Note présentée par C. Heymans. Action stimulante du bleu de méthylène sur le métabolisme de la patte isolée et perfusée du chien. Influence du cyanure de potassium. *Soc. Belge de Biol.*, séance du 31-X-1931, in *C. R. Soc. Biol.*, t. CVIII, p. 796-799.

- Action stimulante du dinitro α naphthol, du bleu de méthylène et des substances apparentées sur les échanges respiratoires « in vivo » et « in vitro ». *Arch. int. Pharmacodyn. et Thérapie*, 1932, t. XLIII, p. 67.
- FEIL (A.). — L'intoxication professionnelle par l'acide cyanhydrique. *Progrès Méd.*, n° 25, 21-VI-1930, p. 1089.
- FENOROLO. — La tossicità dell'Acido cianidrico in rapporto alla tensione parziale dell'ossigeno sperimentale. *Arch. di. Biol.*, 1930, n° 84, p. 115-143.
- FIESSINGER (N.), BÉNARD (H.) et SYLLABA (G.). — Consommation de l'oxygène dans le foie de chien perfusé. *C. R. Soc. Biol.*, séance du 11-V-1935, t. CXIX, p. 182-183.
- GEIGER (J. C.). — Cyanid poisoning in San-Francisco. *J. Amer. Med. Ass.*, t. XCIX, 3-XII-1932, p. 1944 et t. CI, 1933, p. 269.
- GLAUBACH (S.). — Ueber die Cyanamidvergiftung; Untersuchungen ueber den chemischen Angriffspunkt der Cyanamid. *Arch. f. Experim. Path. u. Pharmacol.*, t. CXVIII, 1926, p. 247-256.
- HANZLICK. — Methylene blue, an antidote for cyanid poisoning. *Journ. Am. Med. Ass.*, n° 100, 4-II-1933, p. 357.
- HANZLICK and RICHARDSON. — *Journal of the American Medical Association*, 1934, p. 1740.
- HEDERER (C.) et ISTIN (M.). — *L'arme chimique et ses blessures*. J.-B. Baillière, Paris, 1935, ch. X, p. 320-336.
- HEYMANS (J.-F.). — Action antitoxique des sels de métaux lourds vis-à-vis des poisons cyanogénés. *Bull. de l'Académie Royale de Méd. de Belgique*, 1899.
- HEYMANS (J.-F.) et MASOIN (P.). — L'hyposulfite de soude ne possède pas d'action curative vis-à-vis de l'intoxication par le cyanure de potassium. *Arch. Int. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1897, t. III, p. 359-367.
- HEYMANS (J. F.) et COSEYLDE (A. VAN DE). — Sur la préendue désintoxication du cyanure de potassium par la

morphine et de la morphine par le permanganate de potassium. *Bull. de l'Ac. Royale de Méd. de Belg.*, séance du 26-I-1901 et *Arch. Int. Pharmacodyn. et Thérapie*, t. IX, p. 93.

HEYMANS (C.). — Le sinus carotidien et les autres zones vaso-sensibles réflexogènes. Leur rôle en physiologie, en pharmacologie et en pathologie. *Revue Belge des Sc. Medic.*, 1929, t. I, n^{os} 6 et 7, p. 207 et 611.

HEYMANS (C.), BOUCKAERT (J.-J.) et RÉGNIERS (P.). — *Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique : physiologie, pharmacologie, pathologie, clinique*. Doin, Paris, 1933.

HEYMANS (C.), BOUCKAERT (J.-J.) et DAUTREBANDE (L.). — Sensibilité réflexogène cardiaque des sinus carotidiens aux agents chimiques : nicotine, lobéline, cyanure et sulfure. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. CVI, p. 1276.

— Sinus carotidien et réflexes respiratoires. Sensibilité des sinus carotidiens aux substances chimiques. Action stimulante respiratoire réflexe du sulfure de sodium, du cyanure de potassium, de la nicotine et de la lobéline. *Arch. Int. Pharmacodyn. et Thérapie*, 1931, vol. XL, fasc. 1, p. 54.

— Sinus carotidien et réactions respiratoires du cyanure. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, t. CVI, p. 54-55 ; 1932, t. CIX, p. 566 ; *Arch. int. Pharmacodyn. et Thérapie*, 1931, t. XL, fasc. 1, p. 54-91 ; 1932, t. CXI, p. 654.

HEYMANS (C.) et HANDOWSKI (H.). — Les antidotes de l'intoxication cyanhydrique. *Soc. Belge de Biol.*, séance du 30-VI-1934 ; *C. R. Soc. de Biol.*, t. CXVII, p. 83-86, 1934.

HEYMANS (C.) et SOENEN (R.). — Le glucose n'empêche pas l'intoxication par les composés cyanogénés. *Soc. Belge de Biol.*, séance du 28-I-1927 ; *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCVI, p. 202-204.

HUG (E.). — L'intoxication par l'acide cyanhydrique. Action antidote de l'hyposulfite de sodium. *Soc. Biol. de*

Rosario, séance du 31-V-1932 ; *C. R. Soc. Biol.*, t. CXI, p. 87-89.

- L'intoxication par l'acide cyanhydrique. Action antidote du bleu de méthylène, du nitrite de sodium et du sulfure de sodium. *Soc. Biol. de Rosario*, séance du 31-VI-1932 ; *C. R. Soc. Biol.*, t. CXI, p. 89-90.
- L'intoxication par l'acide cyanhydrique. Activité de quelques antidotes contre l'acide cyanhydrique administrés par voie sous-cutanée. *Soc. Biol. de Rosario*, séance du 25-VIII-1932 ; *C. R. Soc. Biol.*, t. CXI, p. 519-520.
- L'intoxication par l'acide cyanhydrique. Les substances méthémoglobinisantes comme antidotes de l'intoxication cyanhydrique. *Soc. Biol. de Rosario*, séance du 27-X-1932 ; *C. R. Soc. Biol.*, t. CXII, p. 511-513.
- Action combinée du nitrite de sodium et de l'hyposulfite de sodium dans le traitement de l'intoxication cyanhydrique chez le lapin. *Soc. Biol. de Buenos-Aires*, séance du 4-V-1933 ; *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIV, p. 87-89.
- Association nitrite-hyposulfite de soude pour le traitement de l'intoxication cyanhydrique chez le chien. *Soc. de Biol. de Buenos-Aires*, séance du 6-VII-1933 ; *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIV, p. 711-714.
- Facteurs qui conditionnent la toxicité de l'acide cyanhydrique. *Soc. Biol. de Rosario*, séance du 9-XI-1933 ; *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 459-461.
- L'action combinée de divers antidotes de l'acide cyanhydrique, spécialement du nitrite et de l'hyposulfite de soude ; *Soc. Biol. de Rosario*, séance du 9-XI-1933 ; *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 462-464.
- Supériorité de la combinaison du nitrite de sodium et de l'hyposulfite de sodium pour le traitement de l'intoxication cyanhydrique. *Presse médicale*, 1934, n° 30, p. 594-597.

- HUG (E.) et MARENZI (A. D.). — La fixation de l'acide cyanhydrique par les hématies qui contiennent de la méthémoglobine. *Soc. Biol. de Buenos-Aires*, séance du 4-V-1933 ; *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIV, p. 84-86.
- Mécanisme de l'action antidote du nitrite de sodium vis-à-vis de l'intoxication par l'acide cyanhydrique. *Soc. Biol. de Buenos-Aires*, séance du 4-V-1933 ; *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIV, p. 86-87.
- HYND (A.). — The antagonism of glucosone on Cyanids « in vivo ». *Biochem. Journal*, 1927, t. XXI, p. 1094.
- ICHOK. — L'intoxication par l'acide cyanhydrique. *Presse médicale*, septembre 1929, n° 73, p. 1187.
- ITALLIE (I. VAN) et BIJLSMA (U. G.). — Case of poisoning by scopolamine and hydrocyanid acid. *Pharm. Weekbl.*, 65, june 23, 1928, p. 590-601.
- KOHN-ABREST (E.). — *Chimie toxicologique*. G. Doin, Paris, t. I, p. 300-301-305-328-348.
- Intoxications accidentelles par le gaz cyanhydrique. Sort du poison dans l'organisme. *Annales de Médecine légale*, 9-III-1929, p. 132-136.
- KOHN-ABREST (E.), CAPUS (L.), DESOILLE (H.) et VILLARD. — Deux nouveaux cas d'intoxication massive par dérivés barbituriques avec formation de dérivés cyanhydriques dans le sang. *Bull. et Mémoires Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 54, 24-II-1930, p. 261-267.
- LANG. — *Arch. Exp. Path. u. Pharmacol.*, t. XXXVI, 1895, p. 75.
- MASSONNET (P.). — Contribution à l'étude de l'intoxication cyanhydrique et de l'action antidote de l'hyposulfite de sodium. *Thèse médecine*, Paris, 1935.
- MERKLEN (F.-P.). — *Le sinus carotidien. Recherches cliniques et expérimentales*. Vigot Frères, Paris, 1934.
- MILIAN. — Le cyanure de Mercure. *Ann. des maladies vénériennes*, février 1920 ; voir également *Bull. et Mémoires Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1927, p. 1680.

- MOYNIER (Médecin Commandant). — Les gaz de combat. *Paris médical*, 30-III-1935, 25^e année, n° 13, p. 274.
- PEQUIGNOT (H.). — Contribution à l'étude de l'hyperglycémie asphyxique. Glycogénolyse au cours de la perfusion asphyxique du foie. *Thèse médecine*, Paris, 1940.
- RENTZ. — Zur Engiftung der Nitrile. *Arch. Int. de Pharmacodynamie et Thérapie*, 1930, t. XXXVI, p. 455-517.
- SAHLIN (B. O.). — Ueber dem Antagonism zwischen Methylen Blau und KCN. *Skand. Arch. of Physio.*, 1926, t. XLVII, p. 284.
- SAINT-RAT (L. DE). — Explanation of surprising resistance to toxic action of hydrocyanic acid. *Journal of Amer. Med. Ass.*, 87, 4-XII-1926, p. 1952. Analysé in *Presse Médicale*, 9-X-1926, p. 1268-1269.
- SCHMIDT (M.). — New effective treatment of cyanid poisoning. *Ugesk. f. læger*, 92, june 5, 1930, p. 548-550.
- TURNER (B. B.) et HULPIEU (H. R.). — *J. Pharm. and Exp. Ther.*, t. XLVIII, 1933, p. 445.
- VIOLLE. — L'acide cyanhydrique peut être neutralisé rapidement chez le lapin par du glucose pris antérieurement par voie intra-veineuse, intra-péritonéale ou par ingestion. *Bull. de l'Académie de Méd.*, 1926, t. XCV, p. 664.
- WARBURG (O.), KUBOWITZ (F.) et CHRISTIAN (W.). — *Bioch. Zeit.*, t. CCXXVII, 1930, p. 245.
- WENDEL (W. B.). — *J. Biol. Chem.*, 1933, t. C.